

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Professor Dr. Martin Canis

# Outcome bei Patienten mit Analgetika - Intoleranz unter postoperativer Therapie mit adaptiver Desaktivierung

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Lena Ertl  
aus  
München  
2018

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät**  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Matthias Kramer
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Markus Braun-Falco PD Dr. Jesus Bujia Prof. Dr. Klaus Stelter
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	PD Dr. med. Miriam Havel
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	05.07.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
1.1 Historie .....	9
1.2 Prävalenz .....	9
1.3 Klinik .....	10
1.4 Pathophysiologie .....	13
1.5 Diagnostik .....	15
1.6 Therapie .....	17
1.6.1 <i>Konservative Therapie</i> .....	17
1.6.2 <i>Operative Therapie</i> .....	19
1.6.3 <i>Adaptive Desaktivierung</i> .....	21
1.6.4 <i>Leukotrienantagonisten</i> .....	23
1.6.5 <i>Nasenspülung</i> .....	23
1.6.6 <i>Weitere Therapieansätze</i> .....	24
1.7 Fragestellung .....	25
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>26</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	26
2.2 Diagnostische Parameter .....	27
2.2.1 <i>Anamnese</i> .....	27
2.2.2 <i>Klinische Untersuchung</i> .....	28
2.2.3 <i>Erfassung der Lebensqualität</i> .....	31
2.3 Therapeutische Maßnahmen .....	32
2.3.1 <i>Funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlen-Chirurgie</i> .....	32
2.3.2 <i>Lokale Therapie</i> .....	32
2.3.3 <i>Adaptive Desaktivierung</i> .....	32
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Präoperative Parameter .....	34
3.2 Vergleich der Therapieformen .....	38
3.2.1 <i>Präoperative Erfassung der Lebensqualitätsparameter</i> .....	39
3.2.2 <i>Ergebnisse der endonasalen Endoskopie im Verlauf</i> .....	41
3.2.3 <i>Laborparameter im Verlauf</i> .....	44

3.2.4	<i>Lebensqualitätsparameter im Verlauf .....</i>	45
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>49</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>83</b>
7.1	Lebensqualitätsfragebogen.....	83
7.2	Aufklärungsbogen .....	87
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>92</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung einer Analgetika-Intoleranz, Abbildung aus [23].....	10
Abbildung 2: Klinische und radiologische Befunde eines Patienten mit Polyposis nasi. A: Computertomographie (CT) (koronare Schnittführung) mit ausgedehnter Verschattung im Bereich der vorderen Ethmoidalzellen und Kieferhöhlen beidseits. B: Endonasaler, endoskopischer Befund mit polypösen Gewebsmassen im mittleren Nasengang. C: Endoskopischer Befund (45° Optik) von polypöser Schleimhaut in der Kieferhöhle. D: Intraoperativer Befund polypöser Schleimhautmassen nach Entfernung aus der Kieferhöhle [2] .....	12
Abbildung 3: Wirkung von NSAR auf den Arachidonsäuremetabolismus bei Analgetika-Intoleranz: ASS/NSAR inhibieren COX-1, sodass die Produktion von Prostaglandin E2 verringert, von Leukotrienen erhöht wird. Mastzellen schütten Tryptase und Histamin aus, Eosinophile produzieren vermehrt eosinophiles kationisches Protein (ECP), AA = Arachidonsäure [1] .....	14
Abbildung 4: Schrittweise Evaluation eines Patienten mit rezidivierender Polyposis nasi [50].....	16
Abbildung 5: Drainagewege des Nasennebenhöhlensystems. Der mukoziliäre Transport ist mit blauen Pfeilen dargestellt (A. Leunig 2006).....	20
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Einteilung der Polyposis nasi nach Rasp [1], Stadium 0 (kein Polypenwachstum) ist nicht dargestellt.....	29
Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Untersuchungsergebnisses der aktiven anterioren Rhinomanometrie .....	31
Abbildung 8: Präoperative Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase in den verglichenen Gruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid), Angabe in Prozent.....	34
Abbildung 9: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase nach 12 Monaten in den verglichenen Gruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid), Angabe in Prozent.....	41
Abbildung 10: Endoskopische Befunde (starres 30°, 4mm Endoskop) erhoben im Rahmen der postoperativen Langzeitnachsorge (mind. 18 Monate postoperativ). Dargestellt ist jeweils die Region des mittleren Nasengange rechts (a) und links (b). .....	42

Abbildung 11: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase über den beobachteten Zeitraum in den verglichenen Gruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid, Angabe in Prozent .....	43
Abbildung 12: Graphische Darstellung der errechneten Mittelwerte der Gesamt-IgE-Werte (in IU/ml) beider Vergleichsgruppen präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge (zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Standardabweichungen nicht in der Grafik, sondern in Tabelle 11 mit aufgeführt) .....	44
Abbildung 13: Graphische Darstellung der errechneten Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung eines sinonasalen Parameters beider Vergleichsgruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid) präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge.....	46
Abbildung 14: Visuelle Analog-Skalen im Vergleich: Befindlichkeit bezüglich nasaler (Nase) und bronchialer Beschwerden (Asthma): 0 = sehr guter Zustand, 10 = sehr schlechter Zustand, Zeitraum: präoperativ, 1-Jahres-Nachsorge und Langzeitnachsorge bei desaktivierten Patienten (Gruppe I, rot) und in der Kontrollgruppe (Gruppe II, blau). .....	48

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studiendesign.....	26
Tabelle 2: Darstellung der prozentualen Verteilung der Anzahl der Voroperationen bei Erstvorstellung der Analgetika-intoleranten Patienten .....	35
Tabelle 3: Absolute und prozentuale Verteilung der histopatholgischen Untersuchungsergebnisse .....	36
Tabelle 4: Reaktion auf Acetylsalicylsäure.....	37
Tabelle 5: Reaktionen bei Patienten mit ausschließlicher Reaktion der oberen Atemwege.....	37
Tabelle 6: Reaktion auf nicht-steroidale Antirheumatika bei Analgetika-Intoleranz in absoluten und prozentualen Zahlen .....	38
Tabelle 7: Charakteristika von Analgetika-intoleranten Patienten mit (Gruppe I) und ohne (Gruppe II) postoperative adaptive Desaktivierung.....	39
Tabelle 8: Ergebnisse der präoperativ erhobenen Laborparameter im Vergleich zwischen Gruppe I (adaptive Desaktivierung) und Gruppe II (ausschliesslich topisches Steroid) .....	39
Tabelle 9: Vergleich ausgewählter präoperativer Symptomscores .....	40
Tabelle 10: Errechnete Mittelwerte der Vergleichsgruppen über die Beobachtungszeitpunkte (präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge) mit p-Werten (p) und Standardabweichungen (STD) .....	43
Tabelle 11: Errechnete Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (STD) der laborchemischen Parameter der Vergleichsgruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid) präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge .....	45
Tabelle 12: Darstellung der im Fragebogen erhobenen Lebensqualitätsdaten als errechnete Mittelwerte (MW) der Angaben über zeitlichen Verlauf für beide beobachteten (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid), Kennzeichnung signifikanter Unterschiede ( $p < 0.001$ ) durch *.....	47

## Abkürzungsverzeichnis

AAR	Aktive anteriore Rhinomanometrie
AD	Adaptive Desaktivierung
AERD	Aspirin-exacerbated respiratory disease
AI	Analgetika-Intoleranz
AT	Analgetika-Toleranz
ASS	Acetylsalicylsäure
COX	Cyclooxygenase
CRS	chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	chronische Rhinosinusitis ohne nasale Polyposis
CRSwNP	chronische Rhinosinusitis mit nasaler Polyposis
CT	Computertomographie
CysLT	Cystein-Leukotrien
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
HRQoL	Health related quality of life
IgE	Immunglobulin E
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
PGE2	Prostaglandin E2
STD	Standardabweichung



# 1 Einleitung

## 1.1 Historie

Bereits 1899, kurz nach der Markteinführung von Aspirin® wurde über anaphylaktoide Reaktionen nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure berichtet [3]. 1922 brachten Widal et al. bronchiales Asthma, Polyposis nasi und Intoleranzreaktionen auf nichtsteroidale Antirheumatika in Zusammenhang [4, 5]. Diese Symptomentrias wird als Analgetika-Intoleranz bezeichnet und im deutschsprachigen Raum zumeist als rhinologische Erkrankung betrachtet. Der Begriff Polyposis nasi bezeichnet dabei Nasenpolypen, die als gestielte Schleimhaut-Ausstülpungen aus dem Siebbeinbereich, dem mittleren Nasengang und der mittleren Muschel auftreten [6]. Im englischen Sprachraum dagegen beschäftigen sich vor allem Pulmonologen mit der Erkrankung. Dies wird auch deutlich durch die unterschiedliche Bezeichnung. Während die Erkrankung im deutschsprachigen Raum zumeist als Analgetika-Intoleranz (AI), „Aspirin-Trias“, „Samter-„ oder „Widal-Trias“ beschrieben wird, wird sie im englischen Sprachraum meist als „aspirin exacerbated respiratory disease“ (AERD) bezeichnet [7]. Es gibt auch kutane Reaktionsformen (Urtikaria, Angioödem) der Analgetika-Intoleranz, allerdings sind diese seltener (0,3% in der Allgemeinbevölkerung) [8].

## 1.2 Prävalenz

Die Prävalenz der Analgetika-Intoleranz beträgt in der Allgemeinbevölkerung 0,6 - 2,5 %, bei Asthmatikern je nach Studie 4,3 - 21%, bei Patienten mit Polyposis nasi steigt sie auf 14 - 25 % an [9]. Bei simultanem Auftreten von Polyposis nasi und Asthma beläuft sich die Prävalenz, je nach Literatur, auf bis zu 78 % [10]. Bei 60% der Patienten mit Rezidivpolyposis nach operativen Eingriffen liegt eine AI vor [11]. Frauen erkranken häufiger als Männer mit einem Verhältnis von 2,3 : 1 [12]. Bei Kindern tritt die AI nur sehr selten auf [4, 13]. Umgekehrt ist die Prävalenz für Polyposis nasi bei Analgetika-intoleranten Patienten bei 60 - 70% anzusetzen, in der Allgemeinbevölkerung bei 1 - 4% und bei Asthmatikern bei 10% [14, 15].

Bei bis zu 96% aller Patienten mit AI kommt es zur Ausbildung einer chronischen Rhinosinusitis (CRS) [16]. Im europäischen Positionspapier zu chronischer Rhinosinusitis aus dem Jahr 2012 (sog. EPOS 2012) wird gemäß des klinisch-endoskopischen, endonasalen Befundes nach „chronic rhinosinusitis with nasal polyps“ (CRSwNP) und

„chronic rhinosinusitis without nasal polyps“ (CRSSNP) unterschieden [17]. Bei Patienten mit AI handelt es sich meist um die polypöse Variante, die in der Allgemeinbevölkerung nur bei 1 - 4% auftritt [16, 18].

### 1.3 Klinik

Die Entwicklung einer AI beginnt meist knapp jenseits des 30. Lebensjahres, bei Frauen im Durchschnitt 2 Jahre früher [19, 20]. Üblicherweise beginnt die Patientenhistorie mit der Entwicklung einer chronischen Rhinitis (mit erschwelter Nasenatmung und Geruchsminderung), wobei häufig an deren Beginn ein viraler Infekt steht [21]. Im weiteren Verlauf tritt durchschnittlich 2 Jahre nach Beginn der Symptomatik der Rhinitis zusätzlich ein nichtallergisches, intrinsisches Asthma bronchiale auf. Nach einigen Jahren kommt es zu nasalen und bronchialen Unverträglichkeitsreaktionen auf NSAR, erst Jahre später wird eine chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi diagnostiziert [22].

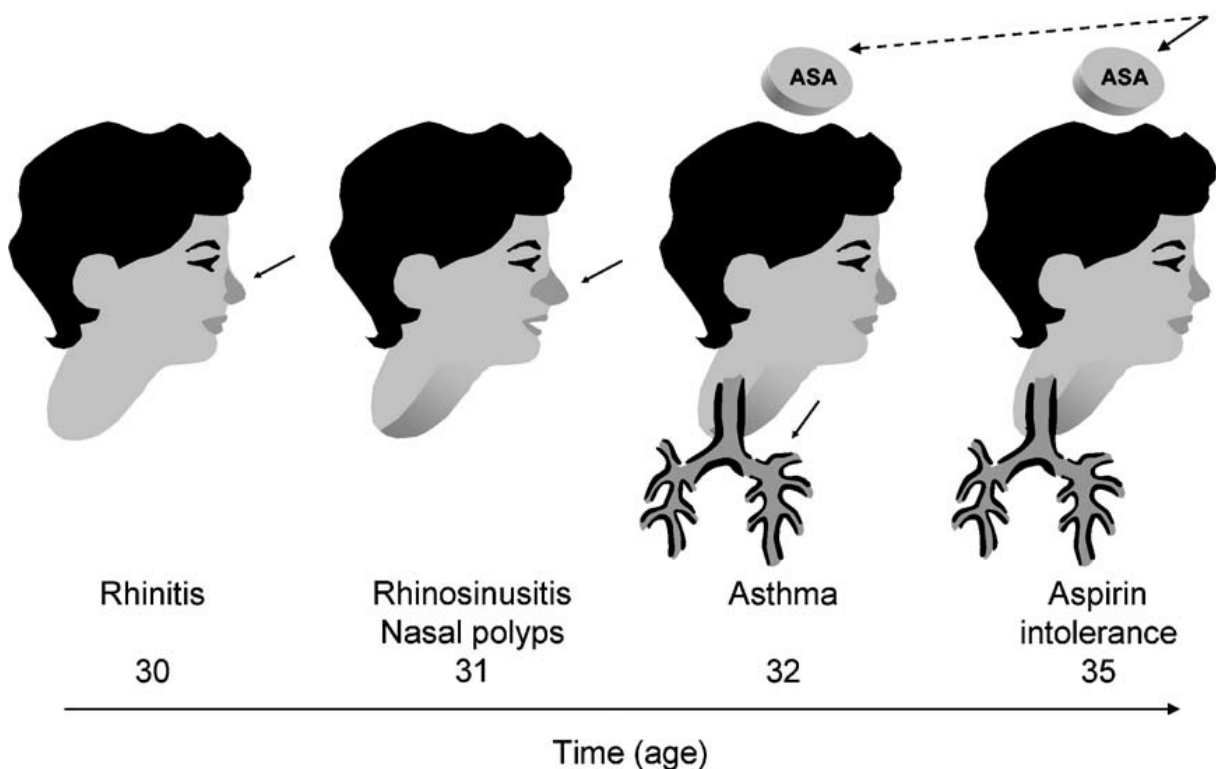


Abbildung 1: Entwicklung einer Analgetika-Intoleranz, Abbildung aus [23].

Die Erkrankung besteht lebenslang, eine vollständige Rückbildung der Symptomatik im Sinne einer Spontanheilung wurde nur in Einzelfällen beschrieben [24]. Die Einnahme von NSAR kann bei Patienten mit AI innerhalb von 30 – 120 Minuten [8, 25] zu

akuten Reaktionen unterschiedlich starker Ausprägung führen. Diese reichen von milder Symptomatik wie Niesen, über wässrige Rhinorrhoe, konjunktivale Reizung und Schwellung im Gesicht bis hin zu vital bedrohlichen Asthmaanfällen mit Kreislaufkollaps und Tod [12, 13, 25-28]. Dass die Unverträglichkeit sich erst mit dem Fortschreiten der Erkrankung entwickelt, kann die Diagnose der AI erschweren, da NSAR bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch gut vertragen werden [29]. Für eine Diagnose der AI muss nicht die klassische Trias vorliegen. Unvollständige Manifestationen mit Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber NSAR und CRSwNP jedoch ohne klinische Ausprägung eines Asthma bronchiale werden ebenfalls beschrieben [30]. Im Mittel wird ein Zeitraum von 13 Jahren zwischen Beginn der Beschwerden und klinischem Vollbild der Symptomtrias beobachtet [31].

Acetylsalicylsäure ist als stärkster COX-Inhibitor die Leitsubstanz der AI. Sie führt beim Analgetika-Intoleranten zur akuten, pseudoallergischen Reaktion. Auch bei Einnahme anderer NSAR kann es jedoch zu einer Reaktionsbildung kommen. Es werden 4 Substanzklassen an NSAR unterschieden. Die Einteilung erfolgt nach dem Wirkmechanismus [32].

So werden starke Inhibitoren von COX-1 unterschieden, welche eine klinische Symptomatik bei Patienten mit AI regelmäßig hervorrufen. Hierzu zählen ASS, Diclofenac, Indometacin, Metamizol. Weiterhin gibt es schwache Inhibitoren der COX-1, die erst bei einer höheren Dosierung zu einer Inhibition der COX-1 führen. Bei bis zu 7% der Patienten mit AI verursachen auch diese Präparate eine relevante Symptomatik. Der schwache COX-1-Hemmer Paracetamol wird Asthmatikern im Allgemeinen als gut verträgliches Analgetikum empfohlen, kann jedoch bei Patienten mit AI relevante klinische Reaktionen verursachen [33]. Dabei scheint eine Dosisabhängigkeit zu bestehen. Bei eingenommenen Dosen zwischen 1000 und 1500mg wurden Kreuzreaktionen mit einer Prävalenz von bis zu 35% beobachtet [4, 34, 35]. Weiterhin gibt es Inhibitoren mit bevorzugter COX-2-Hemmung, wie Meloxicam, die bei höherer Dosierung auch die COX-1 inhibieren können und daher adverse Reaktionen auslösen können. Selektive Inhibitoren der COX-2 ohne Einfluss auf die COX-1 wie Celecoxib, führten nur in Einzelfällen zu Unverträglichkeitsreaktionen [36].

## Einleitung

Die klinische Symptomatik des intrinsischen Asthma der Patienten mit AI ist bei 20% als mild einzustufen, 30% benötigen bei einem mittleren Schweregrad inhalative Steroide zur Symptomkontrolle und 50% leiden an einem schweren, steroid-abhängigen Asthma [4].

Aus HNO-ärztlicher Sicht besteht aufgrund der ausgeprägten nasalen Polyposis die typische klinische Symptomatik der AI aus erschwelter Nasenatmung, Hyp- bis Anosmie, chronischer Rhinorrhoe und Cephalgien. Ein weiteres Merkmal der AI ist eine hohe postoperative Rezidivneigung der Polyposis nasi, welche häufig chirurgischer Intervention bedarf - sowohl für den Patienten als auch den Chirurgen eine frustrierende Situation [37-40].

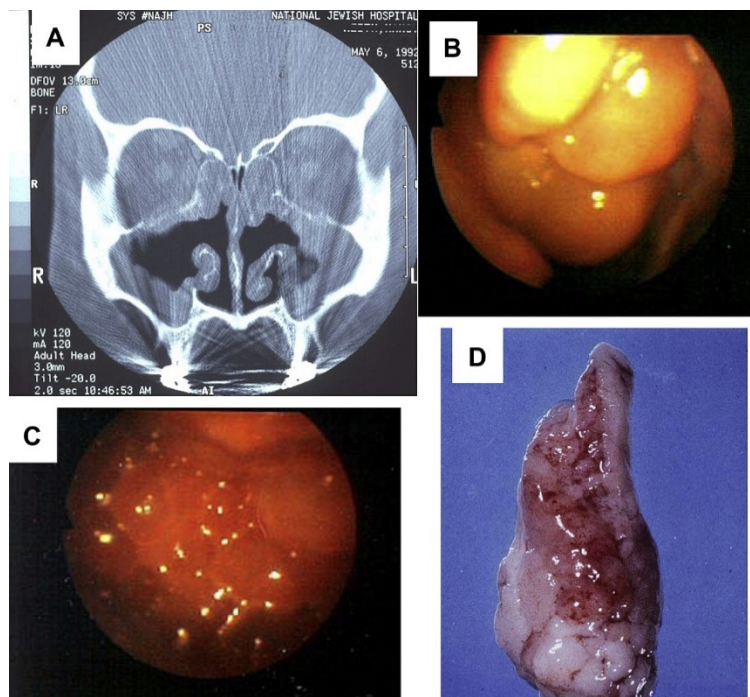


Abbildung 2: Klinische und radiologische Befunde eines Patienten mit Polyposis nasi. A: Computertomographie (CT) (koronare Schnittführung) mit ausgedehnter Verschattung im Bereich der vorderen Ethmoidalzellen und Kieferhöhlen beidseits. B: Endonasaler, endoskopischer Befund mit polypösen Gewebsmassen im mittleren Nasengang. C: Endoskopischer Befund (45° Optik) von polypöser Schleimhaut in der Kieferhöhle. D: Intraoperativer Befund polypöser Schleimhautmassen nach Entfernung aus der Kieferhöhle [2]

Durch die breite Implementierung der hochauflösenden CT-Bildgebung im Rahmen der präoperativen Befunderhebung in den letzten zwei Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass die chronisch-polypöse Rhinosinusitis, wie sie bei AI auftritt, durch ausgedehnte Schleimhautbeteiligung gekennzeichnet ist. Während bei der unkomplizierten chronisch-polypösen Rhinosinusitis überwiegend die Schleimhaut der vorderen

Ethmoidalzellen und der Kieferhöhlen betroffen ist, zeigt sich bei Analgetika-Intoleranz in der Regel eine Beteiligung aller Nebenhöhlen sowie eine größeren Dicke der hypertrophen Mucosa in der CT-Bildgebung [41].

### 1.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der AI ist bisher noch nicht vollständig geklärt. Vor 35 Jahren vermuteten Szczeklik et al. erstmals, dass die analgetika-vermittelten Reaktionen durch Inhibition des COX-Enzymes in den Atemwegen oder in der Haut des sensibilisierten Patienten verursacht werden [25]. Im Allgemeinen wird Analgetika-Intoleranz als progrediente, nicht-allergische Überempfindlichkeitsreaktion verstanden, die durch eine Dysbalance des Arachidonsäuremetabolismus verursacht wird [13]. Möglicherweise ist, durch genetische Polymorphismen bedingt, bei Patienten mit AI die Aktivität der COX-Enzyme geringer [42]. Bei Einnahme von NSAR wird die Prostaglandinsynthese durch Inhibition der Cyclooxygenase gehemmt. Es kommt daher vermutlich nach Einnahme von NSAR zu einer erhöhten Leukotrienproduktion und gleichzeitig zu einer verminderten Synthese von Prostaglandinen – damit wäre die Ursache der Reaktionen eher eine anaphylaktoide Reaktion. Das Auftreten von asthmatischen Reaktionen nach Einnahme von NSAR basiert somit nicht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion wie bei einer Typ-I-Allergie, sondern auf der spezifischen Hemmung von COX-Enzymen in den respiratorischen Schleimhautzellen. Dies wird als Cyclooxygenasetheorie beschrieben [13].

NSAR hemmen nach ihrer Einnahme die COX-1 bei Gesunden und AI-Patienten gleichermaßen. Die COX-1 ist ein Enzym, das konstitutionell in den Zellen der meisten Säugetiere exprimiert wird, so auch in den Epithelzellen des respiratorischen Traktes und den Entzündungszellen des Menschen. Normalerweise hemmt Prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) die Lipoxygenase, sodass die Synthese von proinflammatorischen Leukotrienen ebenfalls gehemmt wird. Nach einer Inhibition der COX-1 durch Acetylsalicylsäure oder die kreuzreagierenden NSAR sinkt bei Gesunden wie bei AI-Patienten die Synthese ihrer Produkte, wie zum Beispiel PGE<sub>2</sub>, sehr schnell ab. Ohne die hemmenden Einflüsse von PGE<sub>2</sub> wird bei Patienten mit AI der Lipoxygenase-Weg bevorzugt und die Synthese von Leukotrienen wird erhöht. Es hat sich herausgestellt, dass es bei Patienten mit AI nach Inhibition der COX-1 zu einer Aktivierung von Entzündungszellen und einer überschießenden Synthese von Leukotrienen kommt, welche vermutlich die

respiratorischen Reaktionen hervorrufen. Die freigesetzten Leukotriene verstärken im Verlauf die Bronchokonstriktion der unteren Atemwege, die als Reaktion auf ASS/NSAR auftreten kann [43].

Zusätzlich zu der erhöhten Leukotrien-Synthese besteht bei den meisten AI-Patienten eine erhöhte Expression von Cysteinyl-Leukotrienen (Cys-LT<sub>1</sub>) - Rezeptoren auf Epithelzellen [44]. Das bedeutet, dass die Reaktion der AI-Patienten auf eine Einnahme von ASS/NSAR nicht nur auf die erhöhte Synthese von Leukotrienen zurückzuführen ist, sondern auch auf eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der respiratorischen Schleimhäute auf Leukotriene [27]. Das Ungleichgewicht in der Synthese von Entzündungsmediatoren und die erhöhte Rezeptordichte und –empfindlichkeit gegenüber Cys-LTs scheinen nicht nur systemisch, sondern auch lokal zu bestehen [4, 45]. So wurde sowohl über eine verminderte Produktion von PGE<sub>2</sub> durch die nasalen Polypen und deren epithelialen Zellen, als auch über eine lokal erhöhte Expression von Cys-LT durch die nasalen Polypen bei AI berichtet [46, 47].

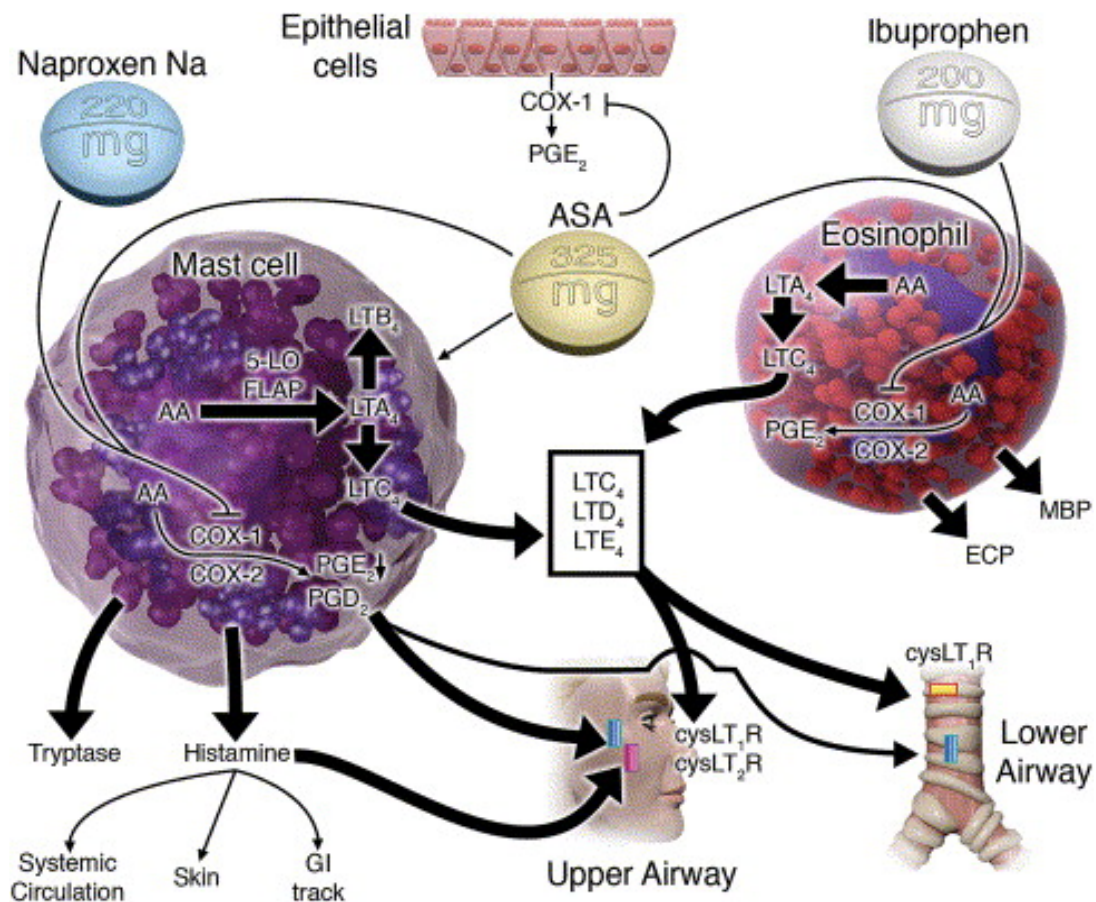


Abbildung 3: Wirkung von NSAR auf den Arachidonsäuremetabolismus bei Analgetika-Intoleranz: ASS/NSAR inhibieren COX-1, sodass die Produktion von Prostaglandin E<sub>2</sub> verringert, von Leukotrienen erhöht wird. Mastzellen schütten Tryptase und Histamin aus, Eosinophile produzieren vermehrt eosinophiles kationisches Protein (ECP), AA = Arachidonsäure [1]

Klinisch lässt sich die Reaktion auf Acetylsalicylsäure in eine akute Reaktion, die auf eine Ingestion des Reinstoffes Acetylsalicylsäure folgt, und eine chronische Reaktion, die am ehesten durch eine dauerhafte Entzündungsreaktion auf Salizylatverbindungen verursacht wird, unterteilen. Sowohl bei der akuten als auch bei der chronischen Reaktion werden die oberen, als auch die unteren Atemwege einbezogen [14]. Andererseits werden auch akute, rein nasal ablaufende Reaktionen (Rhinorrhoe) beobachtet. Es besteht also bezüglich der möglichen Reaktion eine große interindividuelle Schwankungsbreite. Der Pathomechanismus, der die sinonasale Erkrankung mit intrinsischem Asthma verbindet wird heute noch nicht vollständig verstanden. Dennoch wird möglicherweise durch die effektive Behandlung der oberen Atemwege auch der Zustand der unteren Atemwege verbessert und stabilisiert. Im deutschsprachigen Raum wird in diesem Zusammenhang von sog. sinubronchialen Syndrom berichtet [48]. Es herrscht im Allgemeinen die Ansicht, dass durch eine chirurgische Sanierung der Polyposis nasi auch das Asthma der Patienten günstig beeinflusst werden kann [49-53].

### **1.5 Diagnostik**

Für die Diagnose der AI ist eine fundierte Anamnese von grundlegender Bedeutung. Allerdings muss, wie eingangs erklärt, für die Diagnose der AI nicht das Vollbild der klassischen Trias vorliegen. Es finden sich, bedingt durch die chronologische Variabilität des Auftretens der einzelnen Symptome, auch inkomplette Ausprägungen. In der HNO-ärztlichen Praxis stellen sich die meisten Patienten mit dem Leitbefund der rezidivierenden Polyposis nasi (CRSwNP) vor. Es muss daher anhand der Anamnese und der klinischen Befunde eine fundierte Diagnoseerhebung erfolgen, beispielhaft dargestellt in Abbildung 4.



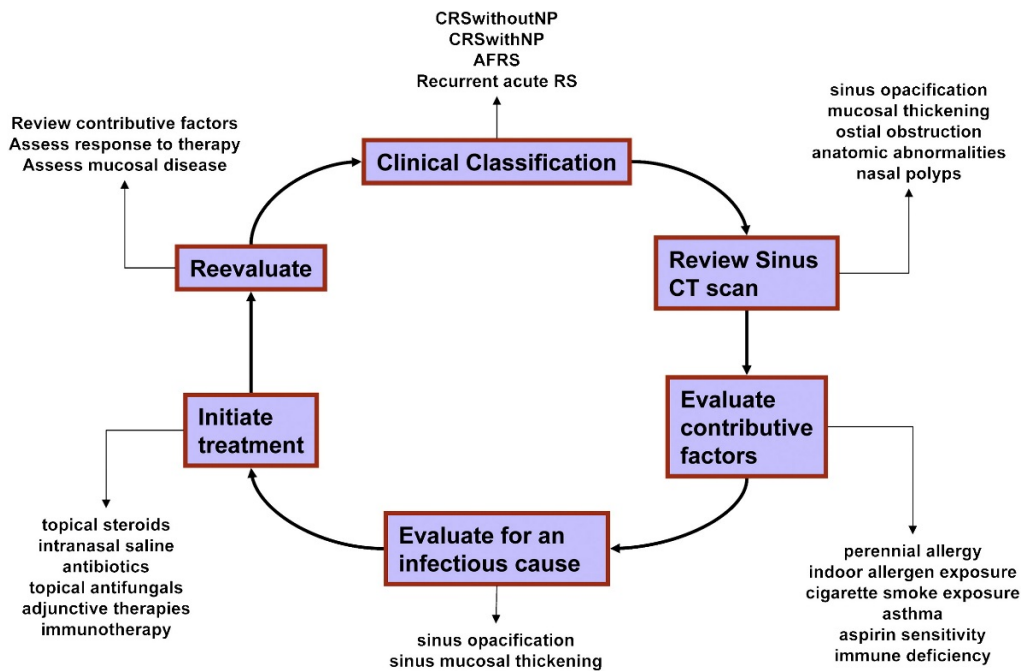


Abbildung 4: Schrittweise Evaluation eines Patienten mit rezidivierender Polyposis nasi [50].

Als Goldstandard in der Diagnostik der AI gelten standardisiert durchgeführte Provokationstests (bronchial, oral, nasal), wie sie in der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) Leitlinie von Nizankowska et al. beschrieben sind [54]. Der zeitliche und personelle Aufwand bei Provokationstests ist erheblich. Bei oraler Provokation an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen zeigte sich zudem eine große intraindividuelle Schwankungsbreite bezüglich der beobachteten Reaktion, welche bei gleichbleibender ASS-Dosis von einer fehlenden Reaktion bis zum akuten Asthmaanfall reichte [55]. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei Patienten mit AI um ein immunologisch sehr heterogenes Kollektiv handelt. Bis dato konnten zur Diagnostik der Analgetika-Intoleranz keine reliablen in-vitro-Testmethoden etabliert werden [56].

Die allein auf anamnestische Angaben gestützte Diagnose einer AI hat jedoch einen sehr hohen, prädiktiven Wert. Nach Chang et al. beträgt die Treffsicherheit bis zu 88% [57]. Zu einer falsch negativen Diagnose kann führen, dass Patienten mit Asthma oft nicht bekannt ist, ob sie auf NSAR reagieren, da sie, vorgewarnt durch ihren Pulmonologen, diese Medikamentenklasse aus Angst vor einer Reaktion meiden. Zu falsch positiv diagnostizierten Fällen der AI kann es kommen, wenn die vom Patienten berichtete Reaktion auf NSAR bezogen wird, obwohl diese aus einem anderen Grund innerhalb von 3 Stunden nach Einnahme aufgetreten ist [30].

In einer multizentrischen, europaweiten Studie wurde im Studienkollektiv von Szczeklik et al. bei 15% der insgesamt 500 untersuchten Asthmatiker die AI durch bronchiale



Provokation mit ASS erstdiagnostiziert. Bei Patienten mit Asthma und Rhinosinusitis waren es 34% [20].

## 1.6 Therapie

### 1.6.1 Konservative Therapie

Das Ziel der Therapie der AI aus HNO-ärztlicher Sicht ist, wie bei chronischer Rhinosinusitis mit Polyposis nasi und anderen, nicht AI-assoziierten Polyposisformen, die lokale Kontrolle der Entzündungsreaktion der sinonasalen Schleimhaut und damit des Polypenwachstums [16]. Bei der konservativen Therapie stehen konsequente postoperativen Therapiemaßnahmen zur Vermeidung eines Polyposisrezidivs im Vordergrund [58].

Eine salicylatarme Ernährung wäre eine Möglichkeit der konservativen Therapie der AI. Dieser Therapieansatz wird häufig diskutiert, jedoch ist der Nutzen dieses Ansatzes eher umstritten [12]. In einer Studie mit zehn AI-Patienten konnte gezeigt werden, dass unter einer salicylatarmen Diät nasale Symptome und endonasale Polyposis-Befunde gebessert wurden [59]. Die Praktikabilität einer solchen Ernährung lässt sich anzweifeln, denn die ubiquitär vorkommenden Salicylate sind Inhaltsstoff von aromatischen und geschmacksintensiven Nahrungsmitteln (Tomaten, Früchte und Fruchtsäfte, Wein, Tee, Gewürze) und Nahrungsmittelzusätzen [60]. Die Lebensqualität der Patienten wäre, insbesondere bei der hier erforderlichen Langzeit-Therapie, erheblich eingeschränkt, womit auch die dauerhafte Compliance anzuzweifeln ist [61]. Die Karenz einzelner Gewürze mit deutlich erhöhtem Salicylatgehalt wird hingegen in der Literatur empfohlen (z. B. Curry 2100 mg/kg, Paprika 2000 mg/kg) [42]. Es ist möglich, dass der Eicosanoid-Stoffwechsel durch eine entsprechende Ernährung beeinflusst wird. Eine Studie zeigte, dass Vegetarier wegen des erhöhten Gehaltes an Salicylaten in Pflanzen einen erhöhten Eicosanoidserumspiegel aufweisen. Wird die Aufnahme von ungesättigten Fettsäuren reduziert, verringert sich auch die De-Novo-Synthese an Arachidonsäure. Dadurch wird die entzündliche Aktivität verringert, es ergibt sich ein immunmodulatorischer Effekt [62].

Aufgrund der potentiell lebensgefährlichen Reaktion auf NSAR ist eine eingehende Aufklärung der Patienten über die notwendige Karenz gegenüber dieser Schmerzmit-

telklasse, ergänzt durch Ausstellung eines Notfallpasses, unerlässlich. Die Karenz bietet jedoch keinen sicheren Schutz vor einer Intoleranzreaktion und kann für Patienten schwierig durchzuführen sein, insbesondere bei einer hohen Anzahl an Kombinationspräparaten gegen Grippe oder virale Erkrankungen, die frei verkäuflich sind [63].

### Topische Steroide

In der Behandlung der chronischen Rhinosinusitis mit und ohne Polyposis haben sich topische Steroide als effektiv erwiesen. Es gibt hierbei Präparate älterer und jüngerer Generation, die zur Anwendung kommen. Bei den modernen topischen Steroiden (Momethason- und Fluticasonfuroat) sind keine systemischen Wirkungen zu erwarten [64]. Auch bei Langzeit-Gebrauch wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet, wie sie bei systemischer Steroidgabe zu erwarten sind (z.B. Osteoporose, Glaukom, Diabetes mellitus) [65-67]. Als Nasenspray angewendet, führen sie zur Reduktion der Polypengröße, Verbesserung der Nasenatmung und Verminderung nasaler Sekretion und Niesen [68-71]. Die Wirkung der topisch applizierten Glukokortikoide beruht auf einer lokalen Reduktion der eosinophilen Infiltration der Schleimhaut. Zum einen werden Überleben und Aktivierung dieser Entzündungszellen verringert, zum anderen wird auch die Sekretion von chemotaktisch wirksamen Zytokinen durch Zellen der nasalen Mukosa und des Polypenepithels vermindert. Da die Wirkung der Glukokortikosteroide auf nasale Polypen geringer ist als auf die Schleimhaut der Nasenhaupthöhle, wird bei nasaler Polyposis vermutet, dass durch die persistierende entzündliche Reaktion eine gewisse Resistenz gegen Steroide besteht [72-78].

In Studien konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Anwendung von lokalen Steroiden zur Kontrolle der rezidivierenden Polyposis nasi sinnvoll ist. Mithilfe dieser Lokalthherapie wird das Wachstum von Polypen verringert, wodurch die Häufigkeit von Rezidivoperationen reduziert werden kann [79-81]. Bessere Lebensqualität der Patienten und nicht zuletzt auch Kostenreduktion resultieren [82].

### Systemische Steroide

Die Anwendung der oralen Kortikosteroidtherapie ist effektiv in Bezug auf die Reduktion der Polypengröße mit konsekutiver Linderung der Symptome. So werden Glukokortikosteroide vor operativer Therapie als Maßnahme zur Reduktion der Polypengröße gegeben, um eine bessere intraoperative Übersicht zu erreichen. Es wird auch vermutet, dass sich hierdurch die intraoperative Blutung und das Ausmaß der Opera-

tion beschränken lässt [83, 84]. Bei längerfristiger Einnahme von oralen Kortikosteroiden kommt es in Abhängigkeit von der eingenommenen Dosis zu steroidtypischen Nebenwirkungen (Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse, Osteoporose, Glaukom, Katarakt) [85]. Daher sollte die Anwendung dieser Therapie im klinischen Alltag unter strenger Indikation erfolgen und auf weniger als 2 x 2 Wochen pro Jahr beschränkt bleiben [58].

### 1.6.2 Operative Therapie

Das Ziel der operativen Therapie der Polyposis nasi ist, bei Analgetika-intoleranten, wie auch bei Analgetika-toleranten Patienten, die erkrankte Schleimhaut zu entfernen und die Belüftung der Nasennebenhöhlen zu verbessern. Die verbesserte Ventilation und der erleichterte mukoziliäre Transport schaffen die Voraussetzung dafür, dass Entzündungen der Schleimhaut und Polypen nicht erneut auftreten [86]. Auch topische Präparate können so ihren Wirkungsort erreichen.

Im Allgemeinen geht man davon aus, dass die operative der konservativen Therapie überlegen ist. Die systematische Auswertung von Langzeit-Studiendaten zeigte jedoch, dass diesbezüglich kein eindeutiger Vorteil für den Patienten resultiert [87, 88].

Alobid et al. untersuchten 109 Patienten mit nasalen Polypen, die randomisiert 2 Wochen hochdosiert Kortikosteroide einnahmen oder sich alternativ einer endoskopisch durchgeführten Sinusoperation (ESS) unterzogen. Alle Patienten erhielten anschließend für 12 Monate intranasal lokale Steroide. Es zeigte sich, dass Lebensqualität, nasale Symptome und Polypengröße sich in beiden Patientengruppen vergleichbar verbesserten [88].

Im Gegensatz zu Analgetika-toleranten Patienten mit CRSwNP ist aufgrund hoher Rezidivneigung der Polyposis nasi bei Patienten mit AI ein geringerer positiver Effekt durch eine operative oder konservative Therapie zu erwarten. Wie Awad et al. berichteten, hat die funktionelle, endoskopische Sinuschirurgie (FESS) bei asthmatischen Patienten mit nasalen Polypen eine Verbesserung der nasalen und asthmatischen Beschwerden zur Folge, im Vergleich haben jedoch Analgetika-tolerante Patienten postoperativ signifikant geringere Beschwerden [89]. Eine operative Therapie ohne entsprechende postoperative Behandlung hat bei Patienten mit AI keinen langfristigen

positiven Effekt [90]. Neben der hohen Rezidivneigung scheint auch das größere Ausmaß der Polyposis (wie es auch ct-graphisch belegt werden konnte) bei Patienten mit AI eine Rolle für das postoperative Outcome zu spielen [91].

Innerhalb der letzten 20 Jahre hat das zunehmende Verständnis für die Pathophysiologie der Nasennebenhöhlenerkrankungen dazu geführt, dass sich die Operationsverfahren von den radikalen, transmaxillären und transfazialen Techniken in Richtung der endonasalen, funktionellen Chirurgie entwickelt haben. Die funktionelle, endoskopische Sinus-Chirurgie (FESS) wurde in den 1960ern von Messerklinger und Wigand entwickelt [92]. Diese Operationstechnik erlaubt unter optimaler Sicht eine schleimhautschonende Erweiterung der Drainagezonen des Nebenhöhlensystems. Zur Visualisierung der komplexen Nasennebenhöhlenanatomie werden starre Endoskope mit unterschiedlich gewinkelten Optiken (30°, 45°, 70°) eingesetzt. Neben der Entfernung der polypösen Schleimhautmassen wird durch die Erweiterung der natürlichen Sinusostien eine verbesserte Belüftung der Nasennebenhöhlen erzielt. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Richtung des mukoziliären Transports in den Nasennebenhöhlen auch nach einer operativen Resektion der Schleimhaut nicht ändert und weiterhin in Richtung der natürlichen Ostien zielt, daher ist es von besonderer Bedeutung, deren Lokalisation zu respektieren [92, 93].

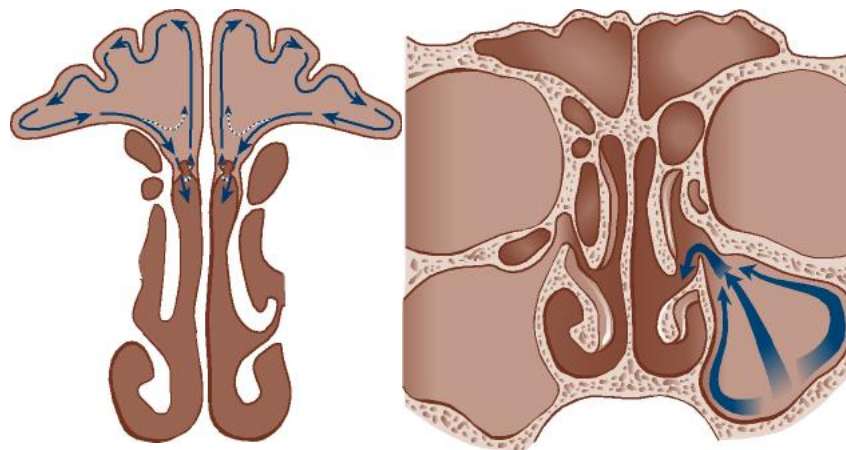


Abbildung 5: Drainagewege des Nasennebenhöhlensystems. Der mukoziliäre Transport ist mit blauen Pfeilen dargestellt (A. Leunig 2006).

Durch die minimalinvasive Arbeitsweise und weitgehende Erhaltung der gesunden Schleimhaut wird das Ausmaß der Narbenbildung im Operationsgebiet geringgehalten. So kann den durch Vernarbung der Drainagezonen bedingten Rezidiven wirksam vorgebeugt werden [64]. Eine verbesserte postoperative Heilung begünstigt auch eine

vermehrte Bildung von endothelialen Zilien und damit einen verbesserten Abtransport von potentiellen Infektionsauslösern [58].

Das Ausmaß der Operation richtet sich dabei nach den Befunden der endoskopischen und radiologischen Untersuchung (multiplanares CT der Nasennebenhöhlen) und nach den Beschwerden des Patienten. Kritisch muss allerdings angemerkt werden, dass Patienten mit AI trotz einer zeitweisen Verbesserung ihrer Symptome nach der chirurgischen Intervention nicht im selben Maß davon profitieren wie Patienten ohne AI [89]. Obwohl asthmatische und sinonasale Beschwerden verringert werden, ist dieser Effekt nicht von Dauer. Die Gefahr eines Polypenrezidivs und damit die Indikation für eine Revisions-Operation ist bei AI deutlich erhöht [40, 90, 94, 95]. Erschwerend kommen bei Patienten mit AI häufige Voroperationen hinzu. Der Revisionseingriff wird durch fehlende Landmarken und ausgedehnte Vernarbungen im Operationsgebiet wesentlich erschwert [96] und sollte deshalb unter Navigationskontrolle erfolgen.

### **1.6.3 Adaptive Desaktivierung**

Als einzige kausale Therapie rezidivierender Polyposis nasi bei Patienten mit AI gilt derzeit die adaptive Desaktivierung (AD). Die pathophysiologische Überlegung hierbei ist, dass durch Toleranzinduktion gegenüber ASS eine Umkehr des Mediatorenungleichgewichtes erreicht wird, sodass die Erkrankung der Atemwege durch eine systemische und lokale Reduktion der Entzündungsreaktion im Verlauf günstig beeinflusst wird [97].

Bei der adaptiven Desaktivierung (im Englischen „aspirin desensitization“) handelt es sich um eine Langzeit-Therapie. Durch die tägliche, hochdosierte, orale Gabe von ASS werden die Intoleranzreaktionen auf ASS und verwandte Analgetika sowie auf die in Nahrungsmitteln enthaltenen Salizylate inhibiert. 1976 wurde erstmals von Zeiss et al. über einen refraktären Zeitraum von 72 Stunden nach einer Reaktion auf Indometacin berichtet [98]. Nach dieser ersten Beobachtung wurde gezielt von Stevenson et al. ein Versuch der Einnahme von Acetylsalicylsäure bei zwei Patienten mit anamnestisch vorliegenden bronchialen Unverträglichkeitsreaktionen auf ASS durchgeführt. Für die Dauer der Toleranzinduktion durch die adaptive Desaktivierung konnte bei diesen Patienten die asthmatische Beschwerdesymptomatik verbessert werden [99]. Auch der

günstige Einfluss auf die nasale Beschwerdesymptomatik konnte mit mehreren Studien belegt werden [97, 100]. Die Desaktivierung wird im Allgemeinen mit Acetylsalicylsäure als Leitsubstanz der Analgetika-Intoleranz durchgeführt [46].

In der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde für chronische Rhinosinusitis wird für das Therapiemanagement der CRSwNP mit AI die AD mit Hinweisen auf die bislang mangelnde Evidenz als Therapiemodalität erwähnt [101]. In der europäischen Leitlinie EPOS zu chronischer Rhinosinusitis ist die adaptive Desaktivierung als eine Therapieoption bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz bei CRSwNP beschrieben, jedoch mit der Einschränkung, dass eine solche Therapie noch nicht außerhalb von klinischen Versuchen an großen Zentren angewendet werden sollte [64].

Die Therapie sollte 4-6 Wochen nach der operativen Sanierung der Nase erfolgen [102]. Nach Abheilen der Schleimhaut wird die AD stationär in Notfallbereitschaft durchgeführt. Fortgesetzt wird die Therapie nach initialer Aufdosierung mit einer Erhaltungsdosis, die über das erste Jahr der Therapie beibehalten werden sollte. Treten unter dieser Dosis keine Polypenrezidive auf, kann eine Dosisreduktion versucht werden [103]. Leitlinien mit definierten Aufdosierungsschemata und einer standardisierten Erhaltungsdosis liegen bislang nicht vor. In Studien wurden Erhaltungsdosen von Acetylsalicylsäure von 100mg [29, 100, 104], 300mg [100, 105-107], 500mg [108], 600mg [100, 109], 650mg [110] bis hin zu zweimal täglich 650mg [105, 110, 111] erfolgreich erprobt.

Es konnte gezeigt werden, dass unter AD die Häufigkeit der rezidivierenden Sinusitiden signifikant sinkt [105]. Weiterhin wurde beobachtet, dass die nasalen Symptome und die Dosis der lokal verwendeten Steroide reduziert wurden [105]. Auch die Asthmakontrolle verbesserte sich, sodass orale Steroide in geringerer Dosis eingesetzt und auch die Anzahl von Krankenhausaufenthalten signifikant verringert werden konnten [30, 105, 111]. Weiterhin wurde auch der Geruchssinn verbessert [30, 105, 111]. Die Therapie mit Acetylsalicylsäure ist auch unter Kosten-Nutzen-Gesichtspunkten positiv zu bewerten, da die medikamentösen und chirurgischen Folgekosten reduziert werden [112]. Die Anzahl von benötigten Operationen konnte von 1 Operation alle 3 Jahre auf 1 Operation alle 10 Jahre verringert werden [105, 113, 114].

Der Wirkmechanismus der AD wird bisher nur teilweise verstanden. Es ist möglich, dass die Empfindlichkeit der Atemwege für Leukotriene durch Reduktion der Anzahl

an spezifischen Rezeptoren abnimmt. Auch eine signifikant reduzierte Produktion von Thromboxan B<sub>2</sub>, einem weiteren Produkt von COX-1 und -2 in Monozyten, wurde unter Langzeit-Therapie mit ASS beobachtet. Die Leukotrien-Plasma-Spiegel senkten sich auf ein Niveau, welches bei gesunden Kontrollen vorgefunden wurde [115] und auch die Plasmaspiegel von Histamin wurden unter AD gesenkt [116]. Die Leukotrienkonzentration im Urin nahm sowohl bei Kurzzeit- als auch bei Langzeit-Anwendung der AD ab [117].

Zusammengefasst wird davon ausgegangen, dass durch die AD die Produktion von Arachidonsäureprodukten und die Histamin- und Tryptaseausschüttung vermindert werden. Die Empfindlichkeit gegenüber Leukotrienen und folglich auch die entzündlichen Prozesse in den Schleimhäuten der Atemwege werden reduziert [105].

### **1.6.4 Leukotrienantagonisten**

Ein weiterer Ansatz zur Therapie der AI stellt die Medikation mit Leukotrienantagonisten dar. Als Medikamente zur Asthmaeinstellung sind Leukotrienantagonisten etabliert [118]. Nebenbefundlich konnte in Studien ein geringeres Wachstum von Nasenpolypen beobachtet werden [118, 119]. Bei einer retrospektiven Studie zeigte sich ein positiver Effekt durch Antileukotriene auf die nasale Atmung bei Patienten mit AI, die trotz vorangegangener Sinuschirurgie an persistierender CRSwNP litten. Anhand von Fragebögen wurde eine signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt, die auch bei der endoskopischen Untersuchung der Nase bestätigt wurde [59]. Aufgrund der hohen Kosten und des noch spärlich belegten Nutzens, kann derzeit eine Therapie mit Antileukotrienen nicht als Erstlinientherapie bei AI empfohlen werden [22] und wird in kontrollierten Studien evaluiert [118-122].

### **1.6.5 Nasenspülung**

Die Spülung der Nase mit Salzwasserlösungen wird als zusätzliche symptomatische Therapie bei allen Formen der CRS empfohlen. Hierbei zeigen Spülungen einen stärkeren positiven Effekt als Sprays, die zu maximal 30% in die Nasennebenhöhlen gelangen [123]. Salzwasserspülungen werden sehr gut vertragen und haben kaum Nebenwirkungen, sie erfordern allerdings eine hohe Patientencompliance. Die Salzwasserspülungen können ein- bis viermal täglich angewendet werden [58, 124] und reduzieren die Viskosität des nasalten Sekrets. Durch regelmäßige Anwendung werden

Zelldetritus sowie Bakterien, Allergene und Entzündungsmediatoren entfernt und nicht zuletzt die mukoziliäre Clearance verbessert [125, 126]. Insbesondere nach einer operativen Therapie können Nasenspülungen das postoperative Ödem verringern und somit eine Heilung fördern. Durch das Ausleiten von Sekret wird einer Entzündung im Operationsgebiet vorgebeugt. Subjektive Symptomscores zeigten eine Verbesserung bei Langzeitanwendung [127, 128].

### **1.6.6 Weitere Therapieansätze**

In der Literatur finden sich weitere experimentelle Therapieansätze, meist in Form von Kasuistiken, die hier vollständigshalber erwähnt werden. Hierzu gehören unter anderen die topische Vernebelung von Amphotericin und Antibiotika (Gentamicin/Mupirocin) [127, 129], Vernebelung von Surfactant [128] sowie die Einnahme von Methotrexat [86]. In einer in vivo Untersuchung zeigte die topische Anwendung von Manuka-Honig, welchem antimikrobielle Wirkung zugeschrieben wird, einen positiven Effekt [129].

Die aufgeführten Therapiemodalitäten deuten darauf hin, dass die etablierten konservativen und operativen Verfahren zur Behandlung der Analgetika-Intoleranz keine suffiziente Symptomkontrolle im Sinne einer Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten bieten. Die Patienten mit AI zeigen aufgrund des erheblichen Leidensdrucks eine hohe Bereitschaft neue Therapieformen zu erproben.



## 1.7 Fragestellung

Analgetika-Intoleranz als eine Stoffwechselstörung, die bei rhinologischen Patienten durchaus häufig vorliegt, ist gekennzeichnet durch Intoleranz gegenüber NSAR, Asthma bronchiale und rezidivierende Polyposis nasi, welche mit besonders schweren klinischen Verläufen vergesellschaftet ist. Insbesondere profitieren Patienten mit AI nicht im selben Maß von einer konservativen oder operativen Therapie wie Patienten ohne AI. Es gibt jedoch Hinweise dafür, dass die postoperative Therapie im Sinn einer adaptiven Desaktivierung positive Effekte auf den Krankheitsverlauf hat. Die derzeit vorliegende Datenlage zu der kausalen Therapieoption der adaptiven Desaktivierung, insbesondere hinsichtlich der Langzeiteffekte, ist eingeschränkt.

Diese Untersuchung hat sich zum Ziel gesetzt, das Langzeit-Outcome einer, nach Nasennebenhöhlenoperation durchgeführten, adaptiven Desaktivierung bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz im Vergleich mit einer Kontrollgruppe zu untersuchen.

Die Patientengruppen erfassten Patienten, die eine anamnestisch diagnostizierte AI hatten. Die Patienten wurden anhand der postoperativen Therapie in zwei Gruppen unterteilt. Gruppe I erhielt nach FESS eine kausale Therapie in Form einer adaptiven Desaktivierung mit täglicher Einnahme von 500mg ASS und zusätzlicher Anwendung lokaler Kortikosteroide (Mometasonfuroat 50µg/Hub) und Nasendusche mit hyperosmolarer Salzlösung. Gruppe II erhielt nach FESS eine Lokaltherapie in Form von lokal wirksamen Kortikosteroiden (Mometasonfuroat 50µg/Hub) und Nasendusche mit hyperosmolarer Salzlösung.

Für die Beurteilung der adaptiven Desaktivierung als kausale Therapie wurden im Rahmen der Untersuchung vor und während der Therapie sowohl objektive (endonasale Endoskopie) als auch subjektive Parameter (Lebensqualität anhand von standardisierten Fragebögen) an zwei Patientengruppen über einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten erhoben.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden die Daten von 180 Patienten mit Analgetika-Intoleranz, die im Rahmen des AI - Programmes des Allergiezentrum der LMU München betreut wurden, ausgewertet. Anhand des nach der Nasennebenhöhlen-Operation durchgeführten Therapieregimes konnten 2 Gruppen unterschieden werden. Bei 65 Patienten (Gruppe I) mit AI, wurde 4-6 Wochen postoperativ eine AD mit Erhaltungsdosis von 500mg ASS täglich durchgeführt. Zudem erfolgte eine topische Therapie mit Nasonex® (50µg Mometason-17-2-furoat/Sprühstoß 2x täglich) und Nasenspülung (Emser-Salz Nasendusche 1x täglich). Bei 83 Patienten mit AI (Kontrollgruppe) wurde ausschließlich topisch Nasonex® (50µg Mometason-17-2-furoat/Sprühstoß) und Nasenspülung (Emser-Salz Nasendusche 1x täglich) als postoperative Therapie verwendet. Bei initial 180 vorliegenden Datensätzen wurden aufgrund unvollständiger Daten 31 Patienten von der Studie ausgeschlossen, sodass für die Endanalyse insgesamt Datensätze von 149 Patienten vorlagen.

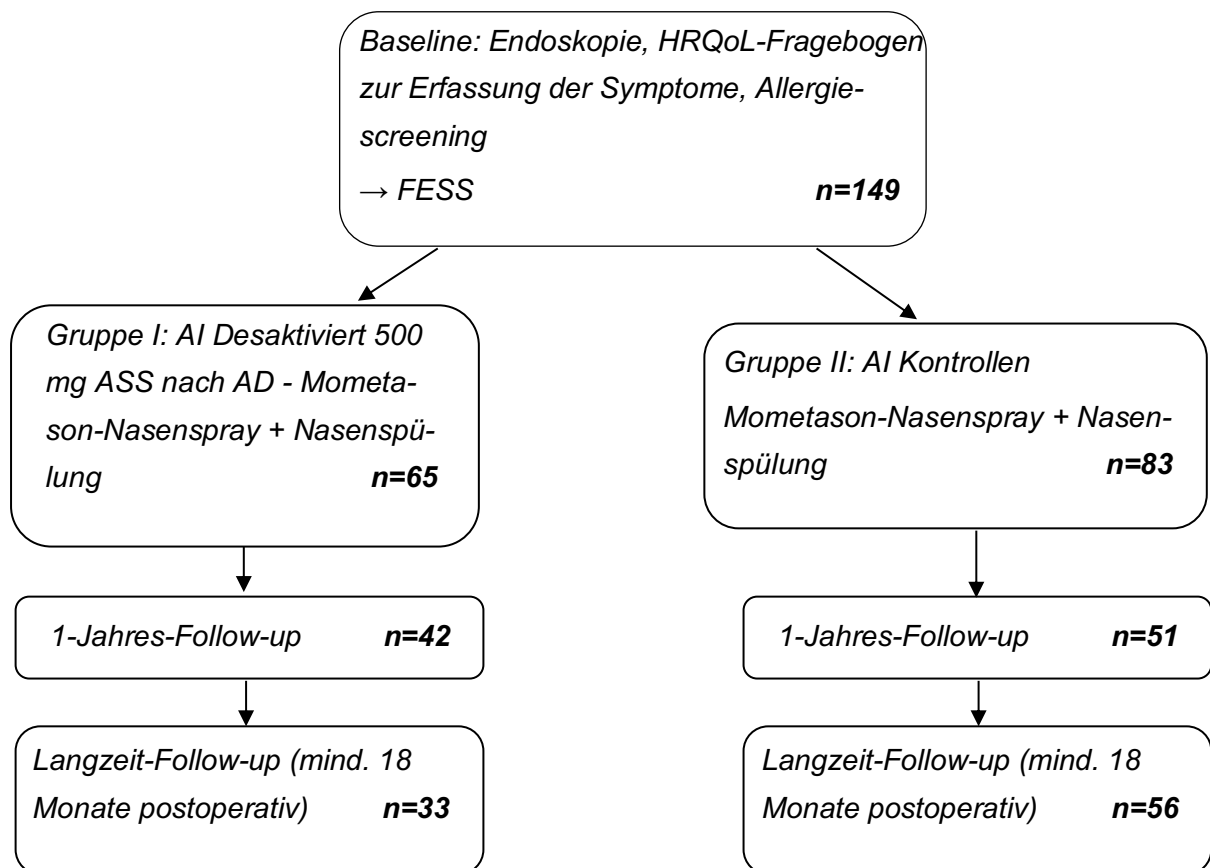


Tabelle 1: Studiendesign

Folgende Kriterien lagen als Voraussetzung für den Einschluss in die Untersuchung vor:

- 1) Diagnose einer rezidivierenden Polyposis nasi nach anamnestisch bereits erfolgter/n Voroperation/en aufgrund CRSwNP und bei Erstvorstellung bestehenden Nasenpolypen von mindestens Grad II, beurteilt nach Rasp-Score [1]
- 2) Anamnestisch bestätigte Analgetika-Intoleranz (Reaktion der unteren und/oder oberen Atemwege nach Ingestion von Acetylsalicylsäure oder anderen NSAR)
- 3) ein durch einen Pulmonologen diagnostiziertes und nach den GINA-Richtlinien behandeltes Asthma [130]
- 4) dokumentierte Nachsorge von mindestens 18 Monaten postoperativ

Zur 1 Jahres-Nachsorge-Kontrolle lagen 93 Datensätze vor, von denen 42 Datensätze der Gruppe I, 51 Datensätze der Gruppe II zugeordnet werden konnten. Für das Langzeit-Follow-Up (Minimum = 18 Monate, Maximum = 84 Monate, im Mittel  $33,81 \pm 1,8$  Monate) lagen 89 Datensätze vor, davon wurden 33 Datensätze Gruppe I, 56 Datensätze Gruppe II zugeordnet.

### Statistik

Die Auswertung der Daten erfolgte mithilfe von Microsoft Excel 2010 und SPSS 18. Die statistischen Analysen erfolgten mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für nichtparametrische Daten. Das Signifikanzniveau betrug 0,05. Die Korrelation einzelner Parameter wurde nach Pearson berechnet.

## **2.2 Diagnostische Parameter**

### **2.2.1 Anamnese**

Als sicheres Kriterium für die Diagnose einer Analgetika-Intoleranz wurde ein Asthmaanfall mit Dyspnoe infolge NSAR-Einnahme (wenige Minuten bis max. 30 Minuten nach Einnahme) gewertet, wie auch reproduzierbare nasale Symptomatik wie erschwerte Nasenatmung oder Rhinorrhoe auf ein oder mehrere NSAR.

### 2.2.2 Klinische Untersuchung

#### Endoskopische Untersuchung der Nase

Alle Patienten wurden einer standardisierten Nasenendoskopie unterzogen. Es wurden starre Winkeloptiken (30°) mit einem Durchmesser von 4mm (Karl Storz, Tuttlingen) für die Untersuchung verwendet. Zur Abschwellung der Nasenschleimhaut der unteren und mittleren Muschel wurden 0,1%iges Naphazolin-nitrat-Spray und zur örtlichen Betäubung 1 %ige Lidocain-Lösung eingesetzt. Daraufhin wurde objektiv das Ausmaß des Polyposisgrades anhand der Einteilung für Siebbeinpolyposis nach Rasp kategorisiert und dokumentiert [1]. Als wesentliche anatomische Landmarke dient hierfür die mittlere Nasenmuschel, die als Referenz dieses Klassifikationssystems gilt. Das System basiert auf der Beziehung von Nasenpolypen und mittlerer Muschel zueinander.

Das Stadium 0 wird als Fehlen von Polypen bei normaler Schleimhaut des mittleren Nasengangs definiert. Die polypöse Verdickung der Schleimhaut des mittleren Nasengangs ohne gestielte Bildung von Polypen wird als nasale Polyposis Stadium 1 definiert (siehe Abb. 7). Ein fortgeschrittenes Stadium, bei dem die Polypen die mittlere Muschel nach unten überschreiten, ohne nach medial zu wachsen, wird als Stadium 2 definiert. Wird von Polypen die mittlere Muschel nach medial überschritten, so spricht man vom Stadium 3. In diesem wohl häufigsten Stadium der klassischen Polypenerkrankung befinden sich zumeist noch alle Polypen mit ihrem Stiel im mittleren Nasengang. In schwerwiegenden Fällen jedoch treten Polypen auch an der medialen Seite der mittleren Muschel und sogar am Septum auf. Diese völlige Obstruktion der Nasenhaupthöhle durch polypöse Massen wird als Stadium 4 bezeichnet [1].

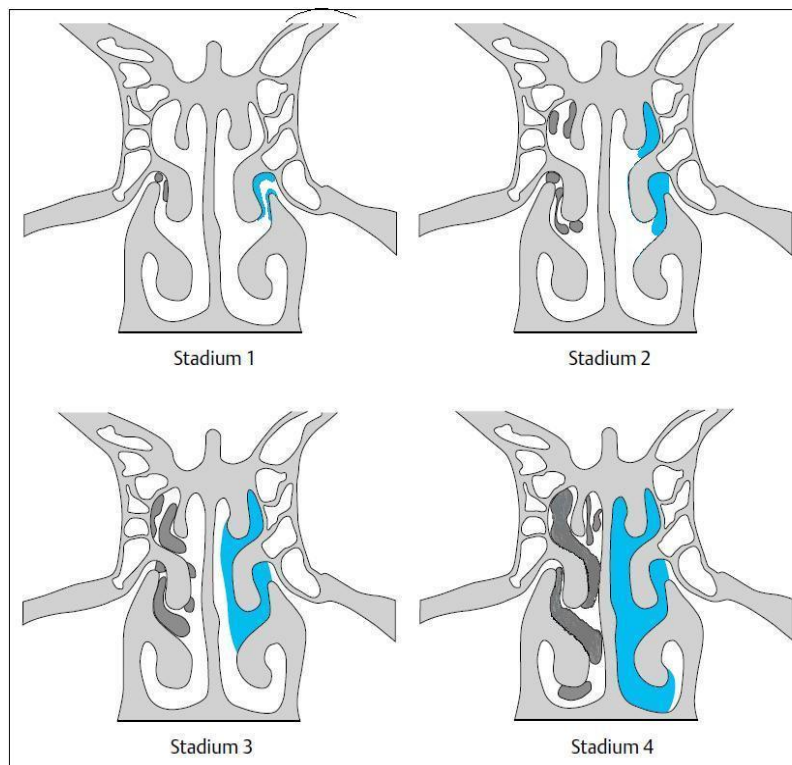


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Einteilung der Polyposis nasi nach Rasp [1], Stadium 0 (kein Polypenwachstum) ist nicht dargestellt.

### Laborchemische Untersuchung

Es wurde von Patienten, die ab dem Jahr 2010 untersucht wurden, Gesamt- IgE im Serum als Marker allergischer Erkrankungen sowie der SX1-Wert (Suchtest auf die häufigsten regional relevanten Aeroallergene) bestimmt. Weiterhin wurde aus dem Nasensekret, welches mittels Absorptionsmethode mittels Nasenwatte [131] gewonnen wurde, eosinophiles kationisches Protein (ECP) und Tryptase bestimmt (ImmunoCAP, Phadia GmbH, Freiburg). Der Wert des ECP korreliert hierbei mit dem Aktivierungsgrad der Eosinophilen [131]. ECP wird z.B. als Parameter für Therapiemonitoring bei Asthma bronchiale verwendet [132]. Die Tryptase gilt als Marker, der erhöht ist bei Anaphylaxie und bei Mastozytose [133].

### Lungenfunktion

Es wurde bei allen Patienten eine Lungenfunktionstestung mittels Spirometrie durchgeführt. Die Spirometrie diente der Bestimmung von Lungenvolumina und Atemstromstärken. Sie wird häufig angewendet zur Diagnostik von obstruktiven Ventilationsstörungen und zum Monitoring der Therapie derselben. Die Messung erfolgte an einem offenen Spirometer (Spirometer: Masterscope, SN 762461, Viasys Health Care, jetzt

Care Fusion, Höchberg bei Würzburg, Baujahr 2000) auf Basis der Pneumotachographie. Dabei wurde der flussproportionale Druckabfall an einem definierten Widerstand gemessen und daraus in Analogie zum Ohm'schen Gesetz der Atemfluss bestimmt. Anschließend wurde durch die Integration des Flusses über die Zeit das Atemvolumen berechnet. Die Parameter waren auf BTPS-Bedingungen normiert (body temperature pressure saturated). Nach einer Kalibrierung wurden am Patienten je drei Messungen vorgenommen. Gemessen wurden funktionelle Vitalkapazität (FVC) und das funktionelle, expiratorische Volumen (FEV1). Daraus wurde der Tiffenau-Index berechnet ( $FEV1/FVC$ ). Mithilfe dieser Werte war die Einschätzung des Grades der vorliegenden Obstruktion möglich [134, 135].

### Aktive anteriore Rhinomanometrie

Zur objektiven Beurteilung der nasalen Obstruktion und der resultierenden erschwerten Nasenatmung erfolgte präoperativ eine Rhinomanometrie. Die aktive, anteriore Rhinomanometrie (Spirometer: Masterscope inklusive aktive anteriore Rhinomanometrie, SN 762461, Viasys Health Care, jetzt Care Fusion, Höchberg bei Würzburg, Baujahr 2000) ist ein objektives Verfahren, das auf der Messung und Analyse des Volumenstroms beruht, der beim Atmen durch die Nase fließt. Die Messergebnisse wurden in ml/s (Luftstrom/Zeit = Flow) angegeben. Als pathologisch zu bewerten war ein nasaler Flow von unter 250ml/s, zwischen 200-400ml/s war von einer starken Beeinträchtigung der nasalen Atmung auszugehen. Eine wesentliche, weitere Information ließ sich durch die Messung vor und nach Abschwellen der Nase durch ein Alpha-Adrenergikum (z.B. Oxymethazolin oder Xylomethazolin) gewinnen. So konnte eine vorübergehende Schleimhautschwellung von einer konstant vorhandenen, nasalen Obstruktion, beispielsweise durch Polypen oder eine Septumdeviation, unterschieden werden. Es wurden dabei je 2 Hübe pro Seite angewendet, vor einer zweiten Messung wurden mindestens 10 Minuten gewartet, bis die volle Wirkung der abschwellenden Medikation erreicht war [136, 137].

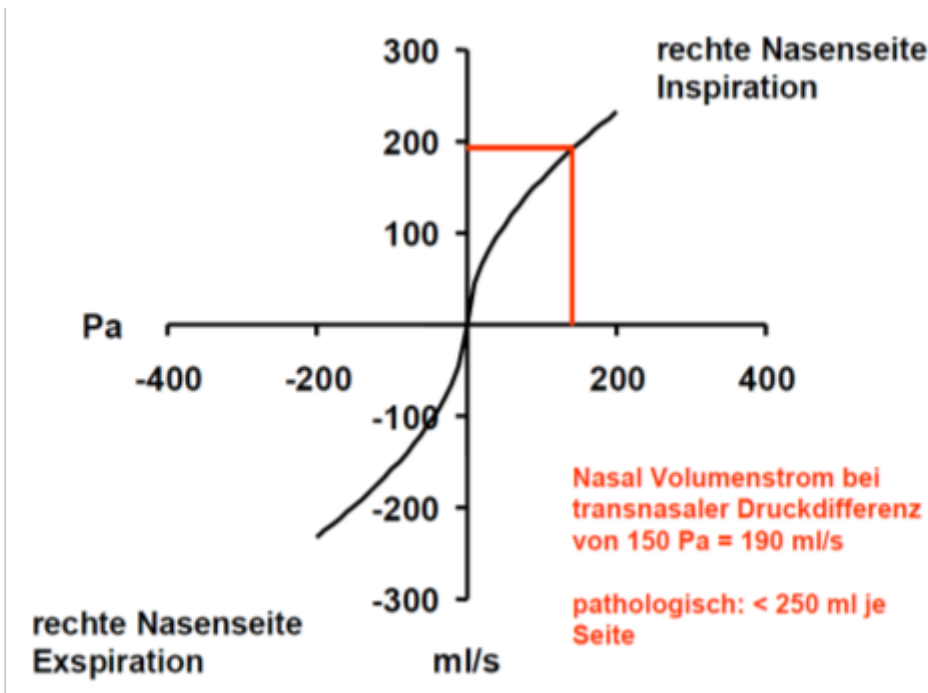


Abbildung 7: Schematische Darstellung eines Untersuchungsergebnisses der aktiven anterioren Rhinomanometrie

### 2.2.3 Erfassung der Lebensqualität

Die Symptomatik der Patienten wurde anhand einer modifizierten Version eines standardisierten, validierten Lebensqualitäts-Fragebogens nach Juniper erfasst [138]. Alle Patienten wurden zu ihrer Lebensqualität mithilfe dieses Fragebogens präoperativ, nach 12 und 18 Monaten befragt. Hierbei wurden das Ausmaß der Beeinträchtigung durch sinugene (z.B. spezifisch nasale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schlafqualität, emotionale Beeinträchtigung) und asthmatische Beschwerden (z.B. asthmatische Symptome, Schlafqualität, Umwelteinflüsse, emotionale Beeinträchtigung) sowie durch praktische Probleme bewertet. Die Schwere der nasalen und asthmatischen Symptome wurde mit einer Intervall-Skala bewertet: 1=keine Symptomatik, 2=leichte Symptomatik, 3=mittelschwere Symptomatik, 4=schwere Symptomatik. Weiterhin konnten die Patienten mithilfe einer visuellen Analogskala von 0 (keine Symptomatik) bis 10 (sehr schwere Symptomatik) das allgemeine Befinden in Bezug auf die nasalen und asthmatischen Symptome einschätzen. Ausführlichen Einblick in die Fragestellungen gewährt der im Anhang befindliche Fragebogen.

## **2.3 Therapeutische Maßnahmen**

### **2.3.1 Funktionelle endoskopische Nasennebenhöhlen-Chirurgie**

Alle Patienten wurden nach entsprechender Indikationsstellung einem operativen Eingriff im Sinne einer funktionellen, endoskopisch-kontrollierten Nasennebenhöhlen-Chirurgie (functional endoscopic sinus surgery, FESS) in Intubationsnarkose unterzogen. Unmittelbar prä- und postoperativ erhielten die Patienten ein orales Kortikosteroid in absteigender Dosierung für jeweils zwei Wochen, beginnend mit 60 mg, mit einer Dosisreduktion alle 2 Tage (Methylprednisolon 60 – 40 – 20 – 10 – 5 – 2,5mg). Entsprechend der Prinzipien der Messerklinger-Technik beinhaltete die Operation eine Resektion des Processus uncinatus mit vorderer Ethmoidektomie und die Exploration der Kieferhöhlen und der hinteren Ethmoidalzellen [92]. Das weitere Ausmaß des operativen Eingriffs richtete sich nach dem Ausmaß der polypösen Schleimhauterkrankung: reichte diese weiter nach posterior, erfolgte zusätzlich eine posteriore Ethmoidektomie und eine Sphenoidektomie. Bei Verlegung des Recessus frontalis erfolgte zudem eine Eröffnung der Stirnhöhle. Bei Vorliegen einer ausgeprägten Concha bullosa wurde zusätzlich die laterale Knochenlamelle derselben samt Mucosa entfernt. Bei einer massiven Septumdeviation erfolgte in derselben Operation eine Septumplastik. Die Patienten blieben aufgrund des Nachblutungsrisikos in der Regel 3 Tage nach der Operation stationär.

### **2.3.2 Lokale Therapie**

Bei allen Patienten wurde topisches Mometasonfuroat (50 µg/2 Hübe Nasonex®) und Spülung der Nase mit Salzwasserlösungen für die gesamte Dauer der Nachsorge angewendet. Die im Vergleich zur Therapie bei allergischen Rhinitis erhöhte Dosierung des topischen Kortikosteroids erwies sich in Bezug auf Reduktion der Polypengröße und der Beschwerden effektiver als eine niedrigere Dosis [139].

### **2.3.3 Adaptive Desaktivierung**

Die adaptive Desaktivierung wurde unter stationären Bedingungen in Kooperation mit der Pulmonologie der LMU Innenstadt durchgeführt (Teil des interdisziplinären Allergie-zentrums der LMU München).



## Material und Methoden

Am Aufnahmetag wurde bei den Patienten zunächst EKG, Basis-Labor und Lungenfunktion durchgeführt. Am zweiten Tag wurde mit dem Desaktivierungsschema begonnen. Um 8.00 Uhr wurden nach einer initialen Lungenfunktionsprüfung 15mg Acetylsalicylsäure peroral verabreicht. Nach dieser initialen Gabe wurde jeweils nach einer und nach zwei Stunden die Lungenfunktion getestet. Um 14.00 Uhr desselben Tages wurde eine weitere Dosis Acetylsalicylsäure von 30mg p.o. verabreicht, wiederum gefolgt von einer Testung der Lungenfunktion eine und zwei Stunden nach der Gabe. Ab Tag 3 erfolgte um 8.00 Uhr nach einer ersten Lungenfunktionsprüfung die Gabe von 50mg ASS, mit erneuter Prüfung der Lungenfunktion nach jeweils einer und zwei Stunden nach Gabe. Ab 14.00 Uhr wurde die Steigerung der Dosis jeweils um mindestens 50mg in halbtäglichen Abständen mit erneuter Prüfung der Lungenfunktion nach jeweils einer und zwei Stunden nach Gabe fortgeführt. Bei guter Verträglichkeit konnte in Einzelfällen die Dosissteigerung schneller erfolgen. Bei subjektiver Atemnot oder Abfall der FEV1 >20% erhielt der Patient Salbutamol/Atrovent, Kortikosteroide und Bricanyl und die Dosisstufe wurde ein weiteres Mal wiederholt. Die Steigerung wurde fortgeführt bis die Erhaltungsdosis von 500mg/die erreicht war. Danach wurde der Patient entlassen, die Therapie konnte ambulant fortgesetzt werden.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Präoperative Parameter

149 Patienten wurden im Rahmen der Sprechstunde für Analgetika-intolerante Patienten des Allergie zentrums der LMU München untersucht. Sie waren im Mittel  $50.87 \pm 0.9$  Jahre alt (Minimum 14 Jahre, Maximum 78 Jahre), davon 85 weiblich (57.0%) und 64 männlich (43.0%).

##### Endonasale Endoskopie

Die Befunderhebung der endoskopischen Untersuchung der Nase erfolgte anhand der Einteilung für Polyposis nasi nach Rasp [1]. Hierbei zeigte sich überwiegend eine ausgeprägte Polyposis nasi. Bei 140 Patienten (94%) fand sich eine Polyposis Grad 3 und 4, lediglich 9 Patienten (6%) präsentierten geringeres Polypenwachstum (Mittelwert:  $3.47 \pm 0.57$ ). Die Verteilung der endoskopischen Befunde bei der Erstuntersuchung ist in Abbildung 8 dargestellt.

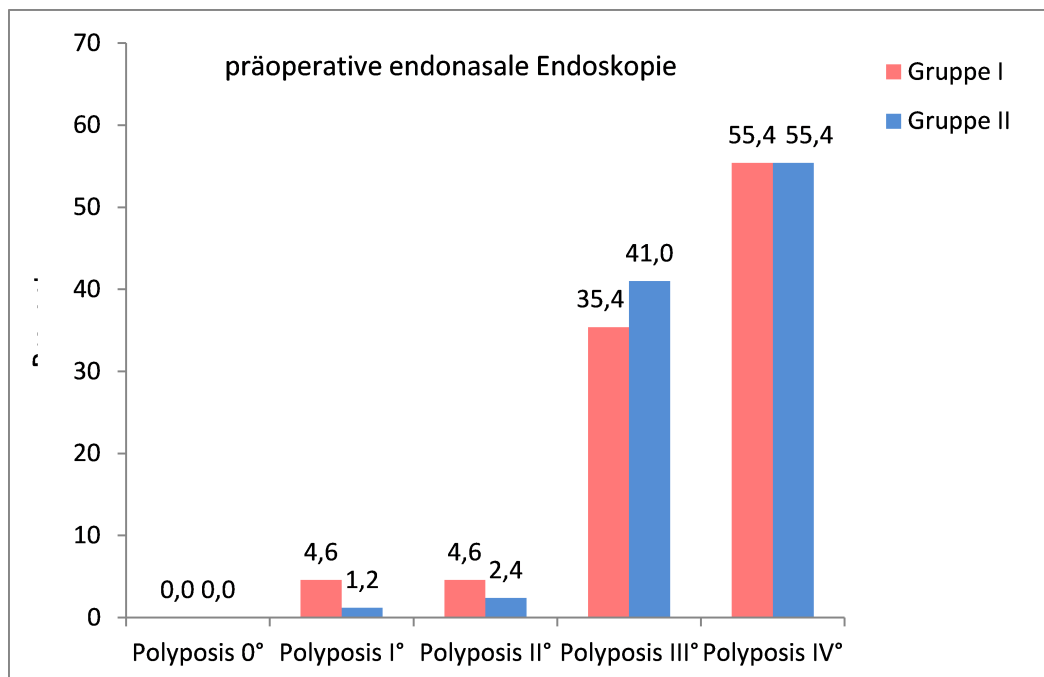


Abbildung 8: Präoperative Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase in den verglichenen Gruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid), Angabe in Prozent

### Voroperationen

Bei 145 Patienten war die Anzahl der stattgefundenen Nasennebenhöhlen-Operationen eruierbar. Durchschnittlich unterzogen sich die Patienten  $2.8 \pm 1.6$  Voroperationen. 32 Patienten (21.4%) wurden zuvor weniger als zweimal operiert, während bei 114 Patienten (78.6%) zuvor bereits mehr als 2 Operationen erfolgt sind. Bei 34 Patienten (23.5%) wurden mehr als 4 Operationen durchgeführt. Für die detaillierte Verteilung siehe Tabelle 2.

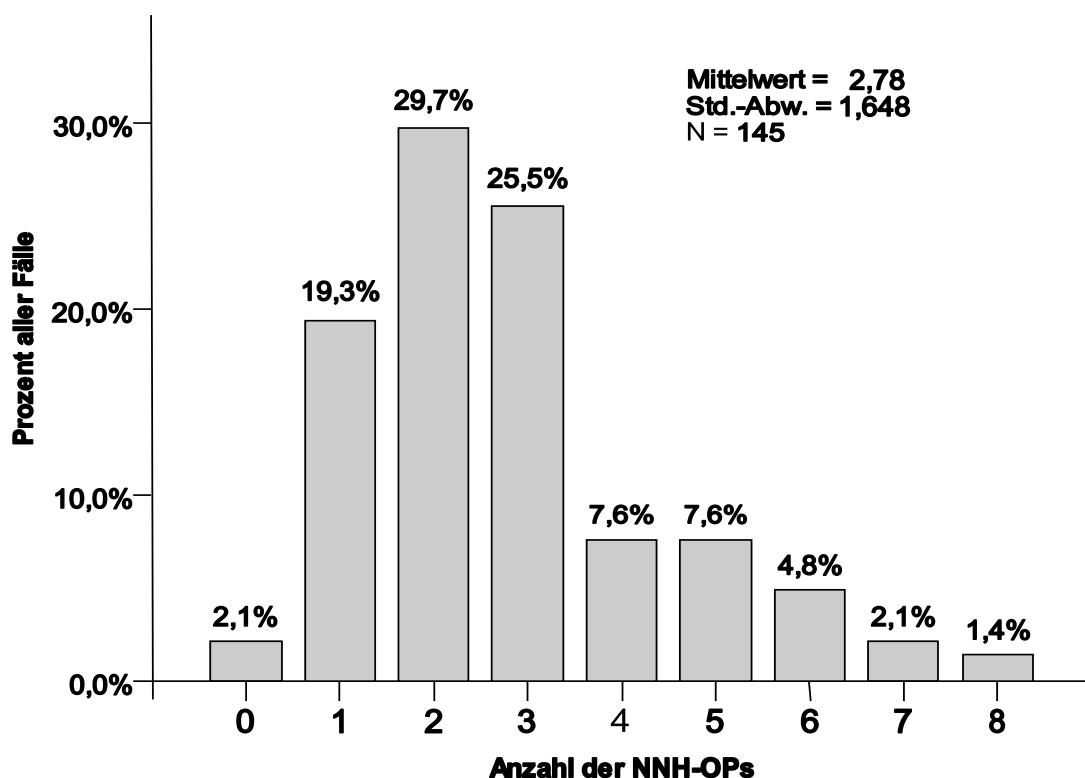


Tabelle 2: Darstellung der prozentualen Verteilung der Anzahl der Voroperationen bei Erstvorstellung der Analgetika-intoleranten Patienten

### Histopathologische Untersuchung

Von insgesamt 113 Patienten standen histopathologische Befunde des im Rahmen der Operation entnommenen Polypengewebes zur Verfügung. Dabei wurde semi-quantitativ die Gewebseosinophilie beurteilt. Von 113 Patienten zeigten 99 eine Gewebseosinophilie (87.6 %) unterschiedlichen Ausmasses, 86 davon (76%) davon hochgradig und mäßig (Tabelle 3).

## Ergebnisse

Pathologie	N	%
keine Eosinophilie	14	12,4
leichte Eosinophilie	13	11,5
mäßige Eosinophilie	45	39,8
höhergradige Eosinophilie	41	36,3
	113	100,0

Tabelle 3: Absolute und prozentuale Verteilung der histopathologischen Untersuchungsergebnisse

### Laborchemische Untersuchung

Bei der präoperativen Untersuchung wurden Gesamt-IgE und SX1 als Parameter für allergische Erkrankung sowie ECP und Tryptase als Marker für eosinophile und mastzellspezifische Aktivierung bestimmt.

SX1 war bei 91 vorliegenden Testergebnissen bei 39 (43%) Patienten positiv und 52 (57%) Patienten negativ in Bezug auf die häufigsten Aeroallergene.

Von 91 Patienten lagen die Gesamt-IgE-Werte vor, diese ergaben im Mittel  $199.92 \text{ IU/ml} \pm 375.99$ . Bei Berechnung des Mittelwertes des Gesamt-IgE bei Patienten mit positivem SX1 (43%) ergab sich mit  $240.46 \text{ IU/ml} \pm 345.42$  ein signifikanter Unterschied im Vergleich zu dem Gesamt-IgE-Wert von  $100.42 \text{ IU/ml} \pm 109.38$  bei negativem SX1-Wert. Bei 47 Patienten präoperativ untersucht, ergab die Tryptase im Mittel  $57.61 \text{ µg/l} \pm 141.77$ . Es ergab sich kein signifikanter Unterschied nach Aufteilung der Patienten je nach SX1-Wert-Ergebnis (SX1-Wert positiv: Tryptase  $49.0 \text{ µg/l} \pm 91.85$ ; SX1-Wert negativ Tryptase  $55.40 \text{ µg/l} \pm 155.70$ ). Von 56 präoperativ untersuchten Patienten ergab der Mittelwert des ECP  $471.60 \text{ µg/l} \pm 423.92$ . Es ergab sich kein signifikanter Unterschied nach Aufteilung der Patienten je nach SX1-Wert-Ergebnis (SX1-Wert positiv ECP-Wert  $418,54 \text{ µg/l} \pm 435,28$ ; SX1-Wert negativ ECP-Wert  $501,12 \text{ µg/l} \pm 420,75$ ).

### Symptomatik nach Einnahme von NSAR

Da Acetylsalicylsäure die Leitsubstanz der AI darstellt, wurde anamnestisch primär nach Reaktion auf ASS gefragt. Von 149 Patienten haben 133 (89.3%) auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure mit Dyspnoe reagiert. Diese war von 31 Patienten (23.9%) als leicht (zu Hause von Patienten mit Asthmaspray beherrschbar) eingeschätzt worden, von 99 Patienten (76.1%) wurde sie als schwere (mit Notarzteinsatz

## Ergebnisse

und ggf. intensivmedizinischer Versorgung verbundene) Dyspnoe beschrieben. Zusätzlich traten Reaktionen der Schleimhäute (Rhinorrhoe, erschwerte Nasenatmung, konjunktivale Reizung), der Haut (Schwellung des Gesichtes, Erythem/Flush) und auch des Kreislaufes (Tachykardie, Schweißausbruch) auf (siehe Tabelle 4).

<u>ASS Reaktion</u>	n	%
Patienten	149	100
Dyspnoe	133	89.3
Leichte Dyspnoe	31	23.9
Schwere Dyspnoe	99	76.1
<u>zusätzliche Reaktionen:</u>		
wässrige Rhinitis	55	36.4
Nasenatmungsbehinderung	12	6.2
Juckreiz	14	9.3
Schwellung im Gesicht	25	17.1
Tachykardie	8	5.4
Panik	2	1.6
Schweißausbruch	2	1.6
Erythem/Flush	21	14.0
Konjunktivale Reaktion	30	20.2

Tabelle 4: Reaktion auf Acetylsalicylsäure

16 (10.7%) Patienten gaben an, auf Einnahme von Acetylsalicylsäure wiederholt mit den oberen Atemwegen, nicht jedoch mit den unteren Atemwegen zu reagieren. Bei 6 Patienten (37.5%) wurde erschwerte Nasenatmung, bei 10 Patienten (62%) wässrige Rhinorrhoe als primäres Symptom genannt. Zusätzlich traten Rötungen und Schwellungen im Gesicht, sowie eine konjunktivale Reizung auf (siehe Tabelle 5).

<u>ASS Reaktion</u>	n	%
rein nasale RKT (10.7%)	16	100
Wässrige Rhinitis	10	62.5
Nasenatmungsbehinderung	6	37.5
<u>Zusätzlich:</u>		
Schwellung im Gesicht	2	12.5
Erythem/Flush	5	31.3
Augenreaktion	6	37.5

Tabelle 5: Reaktionen bei Patienten mit ausschließlicher Reaktion der oberen Atemwege

## Ergebnisse

Bei 12 von 56 Patienten (21.4%), die anamnestisch neben ASS weitere NSAR eingenommen hatten, wurde eine Reaktion auf die Einnahme von Paracetamol beschrieben. Ibuprofen wurde bei 47 Patienten, die das Präparat verwendet haben, lediglich von 3 Patienten (6.4%) vertragen, die restlichen 44 (93.6%) haben darauf reagiert. Metamizol wurde von 25 Patienten verwendet, darauf reagiert haben 16 (64.0%), bei Diclofenac haben von 34 Patienten, die das Präparat eingenommen haben, 25 Patienten reagiert (73.5%) (siehe Tabelle 6).

<b>Reaktion auf ASS und weitere NSAR</b>		n	%
<b>ASS</b>		149	100
<b>Paracetamol</b>	Reaktion bekannt	56	100
	reagiert	12	21.4
	nicht reagiert	44	78.6
<b>Ibuprofen</b>	Reaktion bekannt	47	100
	reagiert	44	93.6
	nicht reagiert	3	6.4
<b>Metamizol</b>	Reaktion bekannt	25	100
	Reagiert	16	64.0
	nicht reagiert	9	36.0
<b>Diclofenac</b>	Reaktion bekannt	34	100
	Reagiert	25	73.5
	nicht reagiert	9	26.5

Tabelle 6: Reaktion auf nicht-steroidale Antirheumatika bei Analgetika-Intoleranz in absoluten und prozentualen Zahlen

### 3.2 Vergleich der Therapieformen

Anhand des postoperativen Therapieregimes wurden 2 Patientengruppen unterschieden. Gruppe I erfasste Patienten unter adaptiver Desaktivierung mit Erhaltungsdosis von 500mg ASS 1x täglich sowie topischer Therapie mit Nasonex® (50µg Mometason-17-2-furoat/Sprühstoß 2x täglich) und Nasenspülung (Emser-Salz Nasendusche 1x täglich). Gruppe II erfasste Patienten unter postoperativer, topischer Therapie mit Nasonex® (50µg Mometason-17-2-furoat/Sprühstoß 2x täglich) und Nasenspülung (Emser®-Salz Nasendusche 1x täglich).

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe I und Gruppe II bezüglich Geschlecht und Anzahl an Voroperationen (Tabelle 7). Bezüglich der Anzahl an Voroperationen zeigte sich bei Gruppe I eine höhere Anzahl an Patienten mit mehr

## Ergebnisse

als zwei Voroperationen (56%). Auch in Bezug auf die Altersverteilung waren die untersuchten Gruppen miteinander vergleichbar.

	Gruppe II (N=83)		Gruppe I (N=65)	
	N	%	N	%
<b>Alter</b>				
< 25	1	1	0	0
26-50	40	48	32	49
51+	42	51	33	51
<b>Geschlecht</b>				
männlich	35	42	28	43
weiblich	48	58	37	57
<b>Z. n. FESS</b>				
bis 2	45	56	28	44
>2	35	44	36	56

Tabelle 7: Charakteristika von Analgetika-intoleranten Patienten mit (Gruppe I) und ohne (Gruppe II) postoperative adaptive Desaktivierung.

Die Auswertung der immunologischen Laborparameter zeigte sich im Vergleich der beiden Gruppen präoperativ nicht signifikant unterschiedlich, vermutlich wegen der sehr großen Streuung der Ergebnisse. (siehe Tabelle 8).

	Gruppe I			Gruppe II		
	N	MW	STD	N	MW	STD
Gesamt-IgE (IU/ml)	33	257,12	474,51	60	168,45	309,01
Tryptase (µg/l)	16	102,26	220,69	31	34,56	69,67
ECP (kU/l)	20	418,54	435,29	36	501,13	420,76

Tabelle 8: Ergebnisse der präoperativ erhobenen Laborparameter im Vergleich zwischen Gruppe I (adaptive Desaktivierung) und Gruppe II (ausschliesslich topisches Steroid)

Die anteriore Rhinomanometrie und auch die Lungenfunktion konnten nicht an einer ausreichenden Anzahl von Probanden durchgeführt werden, sodass die Auswertung und die Ergebnisse nicht mit in diese Arbeit aufgenommen wurden.

### 3.2.1 Präoperative Erfassung der Lebensqualitätsparameter

Bezüglich der Angaben zur sinonasalen und asthmatischen Symptomatik waren beide Patientengruppen vor der Therapie vergleichbar. Hinsichtlich der sinonasalen Beschwerden waren bei beiden Gruppen vor Beginn der Therapie nasale Obstruktion,

## Ergebnisse

eitrige Rhinorrhoe, Geruchsminderung, Schlaflosigkeit und Taschentuchverbrauch als besonders beeinträchtigend eingeschätzt worden (siehe Tabelle 9).

Die Interventionsgruppe zeigte sich hinsichtlich des Parameters Kopfschmerz präoperativ signifikant mehr beeinträchtigt als die Kontrollgruppe.

Verglichen mit den sinonasalen Symptomscores zeigten sich die asthmatischen Beschwerden präoperativ bei beiden Gruppen geringer ausgeprägt. Auch in der Bewertung der Beschwerden anhand visueller Analogskalen zeigten sich die Patienten hinsichtlich der sinonasalen Symptome deutlich mehr beeinträchtigt als durch die asthmatischen Symptome (VAS Nase: Gruppe I MW 7.36; Gruppe II MW 6.72 vs. VAS Asthma: Gruppe I 4.51; Gruppe II 3.94) (siehe Tabelle 9).

Symptom	Gruppe I		Gruppe II	
	MW	STD	MW	STD
nasale Obstruktion	3,20 ±	0,86	3,24 ±	0,86
eitrige Rhinorrhoe	2,90 ±	1,01	2,84 ±	0,99
Kopfschmerz	2,73 ±	1,08	2,15 ±	1,05 *
Geruchsminderung	3,80 ±	0,68	3,72 ±	0,64
Schlaflosigkeit	2,87 ±	1,84	2,72 ±	1,17
Taschentuchverbrauch	2,93 ±	1,07	2,98 ±	1,05
VAS Nase	7,36 ±	2,14	6,72 ±	2,13
VAS Asthma	4,51 ±	2,84	3,94 ±	2,82
Kurzatmigkeit	2,32 ±	1,23	2,20 ±	1,25
Brustenge	2,14 ±	0,97	1,85 ±	1,06
Atemnot	2,10 ±	1,00	1,73 ±	0,93
Husten	2,25 ±	1,06	2,41 ±	1,12

Tabelle 9: Vergleich ausgewählter präoperativer Symptomscores

Das Ausmaß der Polyposis nasi, ermittelt anhand der präoperativ erfolgten, endonasalen Endoskopie, korrelierte signifikant mit folgenden, mittels des gesundheitsbezogenen Lebensqualität-Fragebogens erfragten Symptomen: erschwerte Nasenatmung, Kopfschmerz, Schlafmangel, Geruchsminderung und Taschentuchverbrauch (jeweils  $p < .01$ ). Auch die subjektive Einschätzung der sinonasalen Beschwerden mittels visueller Analog-Skala korrelierte signifikant mit den Werten des Polyposisgradings ( $p < .01$ ).



### 3.2.2 Ergebnisse der endonasalen Endoskopie im Verlauf

51 Patienten der Gruppe I wurden nach adaptiver Desaktivierung und unter der täglichen ASS Dosis von 500mg bei der Nachsorge nach 12 Monaten untersucht. Therapieabbruch erfolgte in 2 Fällen wegen Kopfschmerzen bzw. gastrointestinalen Nebenwirkungen. Bei 16 Patienten wurde kein Polypenwachstum festgestellt, bei 26 Patienten Polyposis I°, bei 5 Patienten Polyposis II°, bei 3 Patienten Grad III° und bei einem Patienten Polyposis IV° (siehe Abbildung 9).

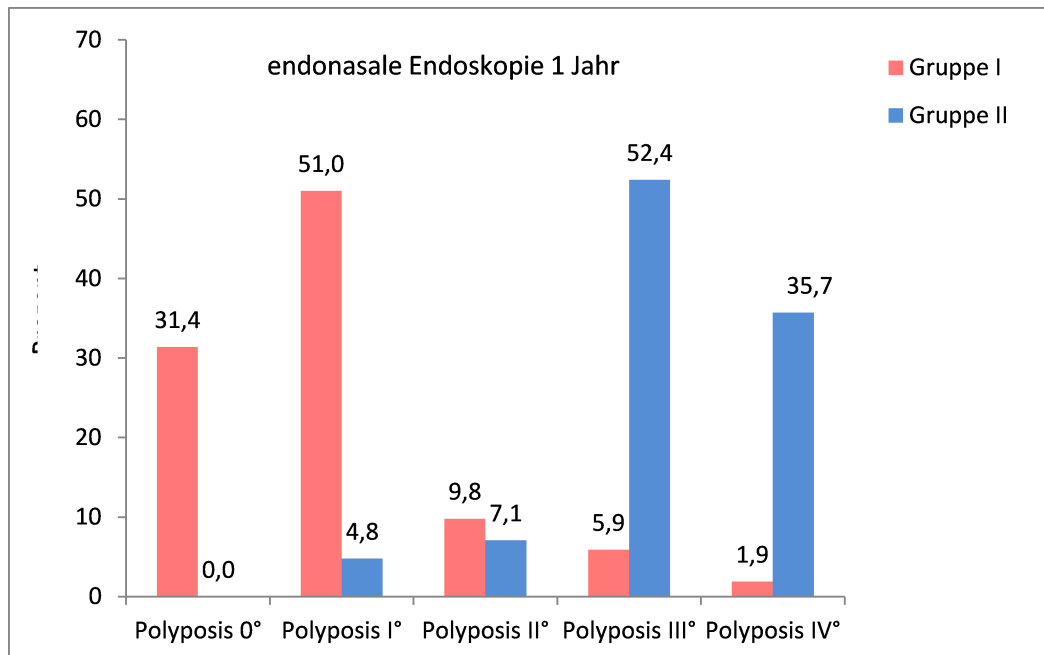


Abbildung 9: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase nach 12 Monaten in den verglichenen Gruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid), Angabe in Prozent

42 Patienten der Gruppe II, die postoperativ mit Mometasonfuroat-Nasenspray behandelt wurden, stellten sich zur 1-Jahres-Nachsorgeuntersuchung vor. Bei allen Patienten in dieser Gruppe zeigte sich eine Rezidivpolyposis, bei 88% der Patienten stärker als Grad III (Polyposis I°: N= 2, Polyposis II°: N= 3, Polyposis III°: N= 22, Polyposis IV°: N=15). 8 Patienten unterzogen sich einer weiteren Nasennebenhöhlen-Operation wegen massiver Beschwerden durch erschwerte Nasenatmung und Anosmie.

56 Patienten der AD-Gruppe stellten sich zum Langzeit-Follow-Up vor. Dieses umfasst alle Nachuntersuchungen im Zeitraum von mindestens 18 Monaten postoperativ bis zum letzten dokumentierten Kontakt mit dem Patienten (Minimum 18 Monate, Maximum 84 Monate, im Mittel  $33.81 \pm 1.8$  Monate).

## Ergebnisse

Während der Langzeit-Nachsorge wurde die Behandlung mit Acetylsalicylsäure von 13 Patienten durchschnittlich nach 17 Monaten abgebrochen. 6 Patienten brachen die Therapie wegen einer notwendigen Operation (keine Nasennebenhöhlenoperation, meist elektive Eingriffe am Bewegungsapparat) ab und wurden postoperativ erneut deaktiviert. In 4 Fällen erfolgte der Abbruch wegen gastrointestinalen Nebenwirkungen. Bei der Langzeit-Nachsorge zeigte sich bei 3 Patienten kein Polypenwachstum, bei 32 Patienten eine Polyposis I°, bei 16 Patienten eine Polyposis II°, bei 4 Patienten eine Polyposis III° und bei 1 Patienten eine Polyposis IV° (siehe auch Abbildung 10).

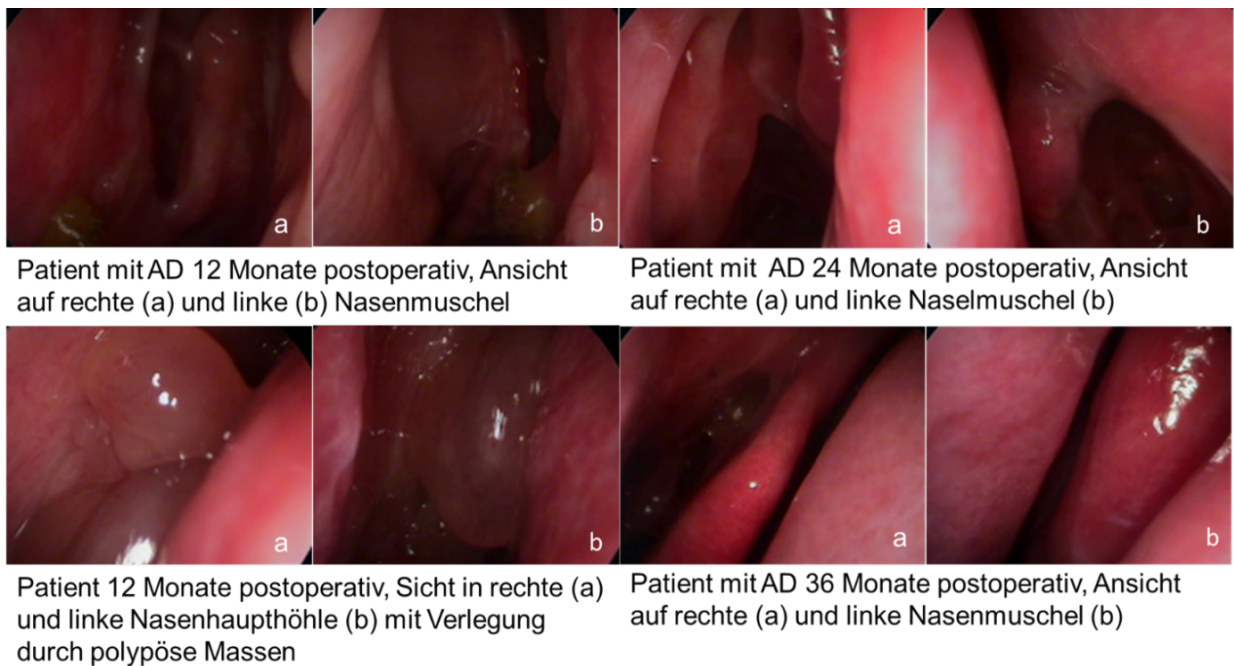


Abbildung 10: Endoskopische Befunde (starres 30°, 4mm Endoskop) erhoben im Rahmen der postoperativen Langzeitnachsorge (mind. 18 Monate postoperativ). Dargestellt ist jeweils die Region des mittleren Nasenganges rechts (a) und links (b).

Zur Langzeitnachsorge stellten sich 33 Patienten aus der Kontrollgruppe vor. Dabei zeigte sich bei allen Patienten eine Polyposis nasi (Polyposis I°: N= 1, Polyposis II°: N= 4, Polyposis III°: N= 16, Polyposis IV°: N=12).

In der Gruppe der deaktivierten Patienten zeigten sich sowohl im 1-Jahres-, als auch im Langzeit-Follow-Up im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant weniger Rezidive der Polyposis nasi (jeweils  $p < 0.001$ ).

## Ergebnisse

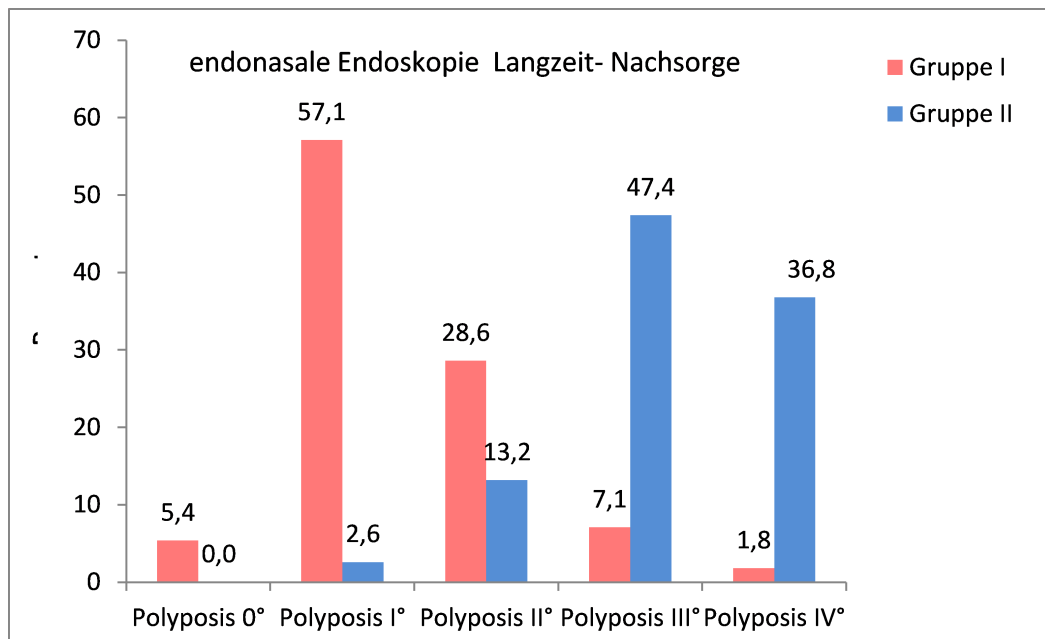


Abbildung 11: Ergebnisse der endoskopischen Untersuchung der Nase über den beobachteten Zeitraum in den verglichenen Gruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid, Angabe in Prozent)

Bei vergleichbaren Ausgangswerten in der präoperativen endoskopischen Untersuchung vor Therapie differieren die Ergebnisse des postoperativen Polyposisgradings erheblich (siehe Tabelle 10). Die desaktivierte Gruppe zeigte 12 Monate nach FESS eine mittlere Polypengröße von  $1.00 \pm 0.18$ , während sich die Vergleichsgruppe ohne adaptive Desaktivierung 12 Monate postoperativ in Bezug auf die Polypengröße mit  $3.13 \pm 0.15$  dem präoperativen Ausgangswert von  $3.53 \pm 0.06$  nähert (siehe Tabelle 10).

In der Langzeitnachsorge blieb der Mittelwert für die Polypengröße in der desaktivierten Gruppe mit  $1.47 \pm 1.43$  niedriger als in der Kontrollgruppe mit  $3.06 \pm 0.19$ , zeigte jedoch eine erhebliche Streuung. Die Werte des Polyposisgradings sind in Tabelle 10 nochmals graphisch dargestellt.

Endoskopie	präoperativ				1 J.				Langzeit -Nachsorge			
	N	MW	STD	p	N	MW	STD	p	N	MW	STD	p
Gruppe II	81	3,53 ± 0,06			42	3,13 ± 0,15			33	3,06 ± 0,175		
				,903				,000*				,000*
Gruppe I	63	3,47 ± 0,11			51	1,00 ± 0,18			56	1,47 ± 1,431		

Tabelle 10: Errechnete Mittelwerte der Vergleichsgruppen über die Beobachtungszeitpunkte (präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge) mit p-Werten (p) und Standardabweichungen (STD)

### 3.2.3 Laborparameter im Verlauf

Bei den Follow-up-Untersuchungen erfolgte auch die laborchemische Untersuchung von Gesamt-IgE, ECP und Tryptase. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb oder zwischen den Gruppen. Der Gesamt-IgE-Wert wurde nach 1 Jahr sowohl von 20 Patienten der Gruppe I als auch der Gruppe II erhoben. Im Langzeitverlauf wurden die Gesamt-IgE-Werte von 28 Patienten der Gruppe I und 16 Patienten der Gruppe II bestimmt.

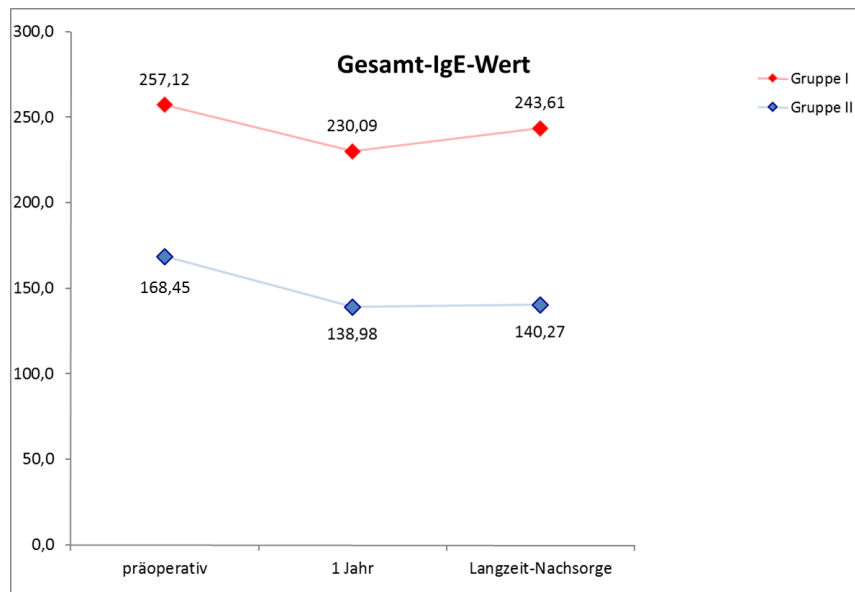


Abbildung 12: Graphische Darstellung der errechneten Mittelwerte der Gesamt-IgE-Werte (in IU/ml) beider Vergleichsgruppen präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge (zur besseren Übersichtlichkeit wurden die Standardabweichungen nicht in der Grafik, sondern in Tabelle 11 mit aufgeführt)

Die Tryptase konnte nach 1 Jahr sowohl von 5 Patienten der Gruppe I als auch 16 Patienten der Gruppe II erhoben werden. Im Langzeitverlauf wurden die Tryptase-Werte von 21 Patienten der Gruppe I und 15 Patienten der Gruppe II bestimmt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der errechneten Mittelwerte zwischen als auch innerhalb der Gruppen im Verlauf, jedoch ließ sich eine Erhöhung der Mittelwerte beider Gruppen im zeitlichen Verlauf feststellen. Bei Gruppe I steigerten sich die präoperativ gemessenen Werte von  $102.26 \mu\text{g/l} \pm 220.69$  auf im Mittel  $142.03 \mu\text{g/l} \pm 205.78$  im Langzeit-Verlauf, die Werte von Gruppe II stiegen von präoperativ gemessenen  $34.56 \mu\text{g/l} \pm 69.67$  auf  $79.45 \mu\text{g/l} \pm 190.28$ .

Das ECP wurde nach 1 Jahr sowohl von 8 Patienten der Gruppe I als auch 17 Patienten der Gruppe II erhoben. Im Langzeitverlauf wurden die Werte von 22 Patienten der Gruppe I und 15 Patienten der Gruppe II bestimmt (siehe Tabelle 11). Die

## Ergebnisse

präoperativ gemessenen Mittelwerte von Gruppe II zeigten sich im Vergleich zu Gruppe I erhöht (Gruppe II 501.13 kU/l  $\pm$  420.76 vs. Gruppe I 418.54 kU/l  $\pm$  435.29), jedoch ergab sich keine statistische Signifikanz. Während die ECP-Werte der Gruppe I im zeitlichen Verlauf eher auf einem Niveau stabil blieben (präoperativ 418.54 kU/l  $\pm$  435.29, Langzeit-Verlauf 468.75 kU/l  $\pm$  351.21). stiegen die Werte der Gruppe II im Verlauf von präoperativ gemessenen 501.13 kU/l  $\pm$  420.76 auf im Langzeit-Verlauf 698.33 kU/l  $\pm$  317.33 an, allerdings auch hier ohne statistische Signifikanz.

Allergologische Laborparameter	Gruppe I			Gruppe II			
	N	MW	STD	N	MW	STD	
<b>Gesamt-IgE-Wert (IU/ml)</b>							
präoperativ	33	257,12	$\pm$ 474,51	60	168,45	$\pm$ 309,01	
1 Jahr	20	230,09	$\pm$ 436,08	20	138,98	$\pm$ 128,85	
Langzeit-Nachsorge	28	243,61	$\pm$ 281,60	16	140,27	$\pm$ 108,93	
<b>Tryptase (<math>\mu</math>g/l)</b>							
präoperativ	16	102,26	$\pm$ 220,69	31	34,56	$\pm$ 69,67	
1 Jahr	5	116,14	$\pm$ 165,55	16	40,72	$\pm$ 58,41	
Langzeit-Nachsorge	21	204,03	$\pm$ 205,78	15	79,45	$\pm$ 190,28	
<b>ECP-Wert (kU/l)</b>							
präoperativ	20	418,54	$\pm$ 435,29	36	501,13	$\pm$ 420,76	
1 Jahr	8	408,85	$\pm$ 396,08	17	633,48	$\pm$ 417,68	
Langzeit-Nachsorge	22	468,75	$\pm$ 351,21	15	698,33	$\pm$ 317,33	

Tabelle 11: Errechnete Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (STD) der laborchemischen Parameter der Vergleichsgruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid) präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge

### 3.2.4 Lebensqualitätsparameter im Verlauf

In der postoperativen 1 Jahres Kontrolle zeigten sich die desaktivierten Patienten (N = 42) im Mittel signifikant weniger von einigen sinonasalen Beschwerden (nasale Obstruktion, wässrige Rhinorrhoe, eitrig Rhinorrhoe, Geruchssinn und Halsschmerzen) beeinträchtigt als die Kontrollgruppe (N = 51). Als Beispiel herausgegriffen ist Abbildung 13 die erschwerte Nasenatmung.

## Ergebnisse

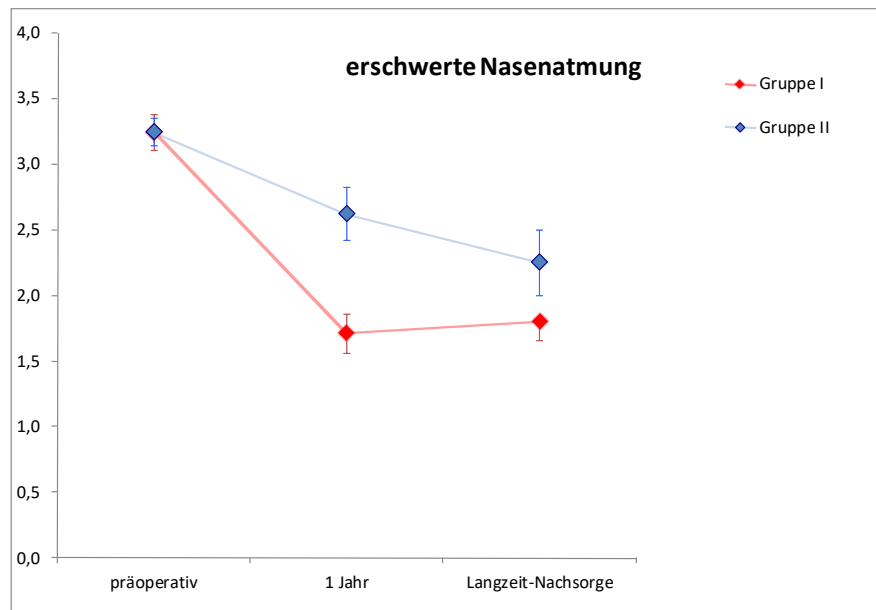


Abbildung 13: Graphische Darstellung der errechneten Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung eines sinonasalen Parameters beider Vergleichsgruppen (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid) präoperativ, nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge

Auch bezüglich der im Fragebogen bewerteten Parameter „Kopfschmerz“, „Schlaf“, „Stimmung“ und „Taschentuchverbrauch“ zeigte sich Gruppe I nach 1 Jahr Therapie signifikant weniger beeinträchtigt als Gruppe II.

In der Langzeitnachsorge zeigten sich bei der Kontrollgruppe (N = 56) in Bezug auf die erhobenen Lebensqualitätsdaten keine signifikanten Unterschiede zu den präoperativen Angaben.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe bewertete die desaktivierte Gruppe (N = 33) in der Langzeit-Nachsorge die Lebensqualität bezüglich einiger sinonasaler Parameter (nasale Obstruktion, eitriges Rhinorrhoe, Geruchssinn, Mundtrockenheit und Kopfschmerz) signifikant geringer eingeschränkt. Bezüglich der Parameter Rhinitis, Niesen, Schnarchen und Halsschmerzen zeigte sich keine signifikante Veränderung, es ließ sich jedoch eine geringere Beeinträchtigung der Patienten unter AD durch die genannten Parameter im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen. Hinsichtlich der allgemeinen Parameter waren die Patienten der Gruppe I in Bezug auf Schlaf, Stimmung und Taschentuchverbrauch auch in der Langzeit-Nachsorge signifikant geringer beeinträchtigt. Die erfragten Parameter für asthmatische Beschwerden (Husten, Kurzatmigkeit, Brustenge, Dyspnoe) zeigten für beide Gruppen in der Langzeitnachsorge keine signifikanten Unterschiede. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 12.

## Ergebnisse

Lebensqualität	Gruppe II			Gruppe I		
	Präoperativ	1 Jahr	Langzeit	Präoperativ	1 Jahr	Langzeit
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
<b>Sinonasal</b>						
Nasale Obstruktion	3.24	2.70	2.58	3.20	1.71 *	1.77 *
Rhinitis	2.66	2.56	2.35	2.84	1.43 *	2.00
Eitrige Rhinorrhoe	2.84	2.59	2.58	2.90	1.81 *	2.00 *
Niesen	2.21	2.04	1.93	2.50	1.76	1.96
Geruch	3.72	3.52	3.55	3.80	2.56 *	2.94 *
Schnarchen	2.58	2.00	2.03	2.53	1.71	2.00
Mundtrockenheit	2.78	2.44	2.48	2.90	1.45 *	1.56 *
Halsschmerzen	1.74	1.56	1.53	1.93	1.50	1.32
Kopfschmerz	2.15	2.04	2.21	2.73 *	1.36 *	1.54 *
<b>Pulmonal</b>						
Kurzatmigkeit	2.20	2.04	1.97	2.32	1.83	1.87
Brustenge	1.85	1.73	1.69	2.14	1.61	1.64
Atemnot	1.73	1.54	1.45	2.10	1.66	1.50
Husten	2.41	1.96	1.86	2.25	1.66	1.57
<b>Allgemein</b>						
Schlaflosigkeit	2.72	2.48	2.43	2.87	1.53 *	1.60 *
Frustration	2.62	2.41	2.40	2.69	1.83 *	1.73 *
Reizbarkeit	2.37	2.15	2.30	2.43	1.70	1.67 *
Traurigkeit	2.38	2.19	2.13	2.50	1.60	1.43 *
Taschentuchverbrauch	2.98	2.85	2.87	2.93	1.87 *	2.16 *

**HRQL-Score:**  
 1 = keine Beeinträchtigung  
 2 = leichte Beeinträchtigung  
 3 = deutliche Beeinträchtigung  
 4 = extreme Beeinträchtigung

Tabelle 12: Darstellung der im Fragebogen erhobenen Lebensqualitätsdaten als errechnete Mittelwerte (MW) der Angaben über zeitlichen Verlauf für beide beobachteten (Gruppe I = adaptive Desaktivierung, Gruppe II = ausschliesslich topisches Steroid), Kennzeichnung signifikanter Unterschiede ( $p < 0.001$ ) durch \*.

Präoperativ zeigte sich die subjektive Einschätzung der nasalen und asthmatischen Beschwerden, ermittelt durch visuelle Analog-Skalen, in beiden Gruppen gut vergleichbar (siehe auch Abbildung 14). Dabei zeigten sich Patienten beider Gruppen bezüglich der asthmatischen Beschwerden weniger beeinträchtigt (VAS Nase: Gruppe I: MW  $7.36 \pm 1.98$ ; Gruppe II: MW  $6.72 \pm 2.19$  VAS Asthma: Gruppe I: MW  $4.51 \pm 2.90$ ; Gruppe II: MW  $3.94 \pm 2.76$ ). Zwischen präoperativen und Nachsorgekontrollen fand sich hinsichtlich der Befindlichkeit bezüglich der asthmatischen Beschwerden kein signifikanter Unterschied zwischen und innerhalb den Gruppen (siehe Abbildung 14, rechte Graphik). Ein signifikanter Unterschied ergab sich bei den 1 Jahres- bzw. Lang-

## Ergebnisse

zeit-Nachsorgekontrollen hinsichtlich der sinonasalen Beschwerden in der desaktivierten Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p < 0.001$  bzw.  $p < 0.0001$ ) (siehe Abbildung 14, links). In Gruppe I reduzierten sich die sinonasalen Beschwerden nach 1 Jahr auf einen Mittelwert von  $2.96 \pm 2.66$ , in der Langzeit-Nachsorge auf  $3.02 \pm 2.02$ , während in Gruppe II nach 1 Jahr Mittelwerte von  $5.77 \pm 2.55$ , in der Langzeit-Nachsorge von  $5.71 \pm 1.55$  errechnet wurden.

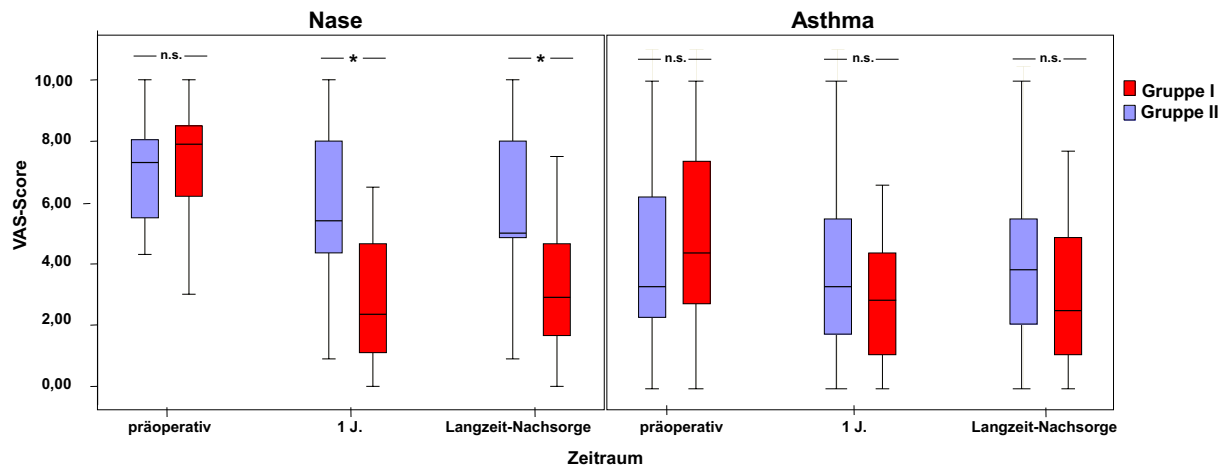


Abbildung 14: Visuelle Analog-Skalen im Vergleich: Befindlichkeit bezüglich nasaler (Nase) und bronchialer Beschwerden (Asthma): 0 = sehr guter Zustand, 10 = sehr schlechter Zustand, Zeitraum: präoperativ, 1-Jahres-Nachsorge und Langzeitnachsorge bei desaktivierten Patienten (Gruppe I, rot) und in der Kontrollgruppe (Gruppe II, blau).



## 4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der postoperative Langzeit-Verlauf bei Analgetika-intoleranten Patienten unter adaptiver Desaktivierung im Vergleich zu einer ausschließlich mit topischen Steroiden behandelten Kontrollgruppe untersucht. Anhand von objektiven (endonasale Endoskopie) und subjektiven (Lebensqualitätsfragebögen) Parametern wurden die beiden Gruppen postoperativ verglichen. So ergab sich in den endoskopischen Untersuchungen, dass Polypenrezidive in der Kontrollgruppe ein Jahr nach Operation, aber auch in der Langzeit-Nachsorge (mind. 18 Monate postoperativ), deutlich ausgeprägter auftraten (im Mittel Grad 3 nach Einteilung für Polyposis nasi nach Rasp [1]) als in der desaktivierten Gruppe (im Mittel Grad 1 nach Einteilung für Polyposis nasi nach Rasp). Bezüglich der im Fragebogen erhobenen, subjektiven Parameter zeigte sich die Interventionsgruppe unter AD signifikant geringer durch sinonasale Symptomatik beeinträchtigt als die Kontrollgruppe. In Bezug auf die sinonasalen Parameter (nasale Obstruktion, wässrige Rhinorrhoe, eitrig Rhinorrhoe, Geruchssinn, Halsschmerzen, Kopfschmerz) und auch hinsichtlich der allgemeinen Parameter (Schlaf, Stimmung und Taschentuchverbrauch) ergab sich in der 1-Jahres- und der Langzeit-Nachsorge in der Gruppe mit AD deutlich reduzierte Beschwerde-Symptomatik. Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine adaptive Desaktivierung einen positiven Einfluss auf das Langzeit-Outcome bei Analgetika-intoleranten Patienten nach erfolgter Nasennebenhöhlen-Operation hat.

Der Zusammenhang zwischen nasalen Polypen, Asthma und Unverträglichkeitsreaktion gegenüber Acetylsalicylsäure wurde bereits 1922 beschrieben [5]. Diese Symptom-Konstellation wird als Widal Trias, Samter Trias, Aspirin-Trias, Analgetika-Intoleranz (AI) oder auch Analgetika-Asthma-Syndrom bzw. im Englischen „aspirin exacerbated respiratory disease“ (AERD) bezeichnet. Während die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung lediglich 0,3-2,5% beträgt, findet sich bei gleichzeitigem Auftreten von Rezidivpolyposis und Asthma in bis zu 78% der Fälle eine Assoziation mit Analgetika-Intoleranz. Somit tritt die Erkrankung im rhinologischen Kontext sehr viel häufiger auf und ist daher klinisch relevant [8, 10, 11, 18, 33].

Typischerweise beginnt die Erkrankung der Analgetika-Intoleranz mit rhinitischen Symptomen vor dem 30. Lebensjahr, oft getriggert durch einen viralen Infekt [18]. Im weiteren Verlauf tritt etwa 2 Jahre nach Beginn der Symptomatik ein nichtallergisches

intrinsisches Asthma bronchiale auf. Die nasalen und bronchialen Unverträglichkeitsreaktionen auf NSAR entwickeln sich nach durchschnittlich 5,5 Jahren. Nach weiteren 4-6 Jahren tritt in der Regel eine chronische Rhinosinusitis mit Polyposis nasi auf [140]. Bei Patienten mit AI ist die Inzidenz einer Sinusitis sehr hoch. Bei einer europaweiten Studie fanden sich bei nahezu 80% der Patienten mit AI eine Sinusitis [20]. Bei einer in den USA durchgeführten Studie zeigten sich CT-morphologisch bei allen Patienten mit AI eine Beteiligung der Nasennebenhöhlen [9]. Die Patienten hatten im Schnitt 5,5 Sinusitiden pro Jahr [141].

Die Ausdehnung der Polyposis nasi ist bei AI Patienten erheblich größer als bei Polyposis-Patienten ohne AI, was anhand präoperativer CT Aufnahmen belegt werden konnte [89]. Es zeigte sich, dass bei AI die polypösen Massen nicht nur mehrere Sinus verlegen, sondern auch die Dicke der erkrankten Schleimhaut deutlich höher ist als bei Polyposis-Patienten ohne AI [142].

### ***Pathophysiologie***

Die der AI zugrundeliegenden Pathomechanismen werden zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vollständig verstanden. Die klinische Präsentation von Patienten mit AI nach der Einnahme von NSAR oder Acetylsalicylsäure ließ zunächst an eine allergische Reaktion vom Sofort-Typ (IgE-vermittelt) denken. Eine zugrunde liegende Antigen-Antikörper-Reaktion wurde als Pathomechanismus vorgeschlagen, bei Patienten mit AI waren jedoch Hauttests mit Lysin-Acetylsalicylsäure negativ und Versuche einen spezifischen Antikörper gegen Acetylsalicylsäure zu isolieren blieben erfolglos. Gegen eine IgE-vermittelte Reaktion spricht aber auch, dass Asthmaanfälle nicht nur durch Acetylsalicylsäure, sondern auch durch andere NSAR auslösbar sind, selbst wenn diese zum ersten Mal eingenommen werden. Eine Sensibilisierung im Sinne einer klassischen Typ-I-Allergie scheint somit unwahrscheinlich [13]. Zudem verhält sich die klinisch beobachtbare Symptomatik proportional zum COX-Hemmungspotential der einzelnen NSAR [13], was ebenfalls gegen eine klassisch IgE-vermittelte Reaktion spricht. In Kasuistiken wurde von Typ-I-Allergien auf Aspirin berichtet, jedoch präsentierten sich diese Patienten in der Regel mit akuter Urtikaria oder Quincke-Symptomatik [143].

Dennoch lassen sich bei Patienten mit AI erhöhte Gesamt- IgE-Werte feststellen [144] sowie eine Neigung zur Atopie. Dies bestätigte sich auch im untersuchten Patientenkollektiv, sowohl vor als auch unter Therapie waren die Gesamt-IgE-Werte in Gruppe

I und II erhöht. In Gruppe I unter AD waren die Gesamt-IgE-Werte im Mittel höher als in der Kontrollgruppe jedoch ohne statistische Signifikanz. Auch die Neigung zur Atopie bestätigte sich, im untersuchten Patientenkollektiv hatten 43% der Patienten einen positiven SX1-Wert (Suchtest auf die häufigsten Aeroallergene), dies ist etwas niedriger als die in der Literatur vorhandenen Angaben von 50-73% bezüglich Atopie unter Individuen mit AI [144-146]. Bei atopischen Individuen sind eine erhöhte Aktivität der Eosinophilen und eine Erhöhung der Gesamt-IgE-Werte bekannt [147], auch im untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich nach Unterteilung der Patienten in atopische und nicht-atopische Individuen signifikant höhere Gesamt-IgE-Werte bei der Gruppe der Atopiker. Die Erhöhung der Gesamt-IgE-Werte war in beiden Gruppen über den gesamten Nachsorgezeitraum nachweisbar und zeigte keine signifikanten Abweichungen vom jeweiligen Ausgangswert.

Es wird angenommen, dass der Mechanismus der akuten Unverträglichkeitsreaktion durch die Blockierung der Cyclooxygenasen (COX-1 und COX-2) durch NSAR ausgelöst wird [13]. Durch die Blockade soll es zu einem Anstieg der Produktion von Arachidonsäure durch einen alternativen Stoffwechselweg (Lipoxygenasen) kommen. Dies soll wiederum zu einer erhöhten Synthese von Leukotrien C<sub>4</sub> führen, welches ausgeprägte Bronchospasmen auslösen kann [148].

Bei der NSAR - induzierten, nasalen Reaktion wurde zudem die Freisetzung von mastzellspezifischen (Tryptase, Histamin) und eosinophilen (ECP) Mediatoren beobachtet, die die gleichzeitige Aktivierung beider Zelltypen deutlich vor Augen führt [149-151].

Fischer et al. zeigten nach Aspirin-Provokation einen Anstieg der sinonasalen Tryptase, des Histamins und des Cysteinyl-Leukotrien [151]. Kowalski et al. zeigten nach intranasaler Aspirin-Provokation im Nasensekret eine Anreicherung mit Eosinophilen, es wurde dabei auch die Erhöhung des ECP-Wertes sowie die Erhöhung der Tryptase im Nasensekret nachgewiesen. Daraus wurde eine zentrale Rolle der Eosinophilen und der Mastzellen bei der Entzündungsreaktion in der nasalen Mucosa bei AI geschlossen [149]. Passend zu den genannten Beobachtungen ergab die Messung der nasalen ECP deutlich erhöhte Werte (mit im Mittel über 400 µg/l) zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt. Die deutliche Erhöhung der ECP-Werte zeigte sich auch bei den Nachsorgeuntersuchungen und kann als Zeichen der eosinophilen Entzündungsreaktion in der nasalen Mucosa gewertet werden. Zwischen den verglichenen

Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Messergebnisse der ECP-Werte zu allen Zeitpunkten.

Auch die Tryptase zeigte sich zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt im Mittel vierfach erhöht, bei den Nachsorgeuntersuchungen ließ sich bei beiden Gruppen eine Steigerung der Tryptasewerte feststellen, die Differenz der Mittelwerte zwischen den Gruppen war nicht signifikant. Am ehesten lässt sich die Erhöhung der Tryptasewerte als eine anhaltende Aktivierung der Mastzellen interpretieren. Aufgrund der geringen Patientenzahlen kann hierzu jedoch keine abschließende Aussage getroffen werden.

Die Gewebseosinophilie ist ebenfalls ein wichtiges Merkmal der nasalen Polyposis bei Analgetika-intoleranten Patienten [152-154]. Im untersuchten Patientenkollektiv zeigte sich bei 39,8% der gewonnenen Gewebeproben eine ausgeprägte, in 36,2% der Fälle eine mäßige Eosinophilie. Insgesamt 87,4% aller untersuchten Gewebeproben zeigten eine Eosinophilie. Der erhöhten Gewebseosinophilie scheint eine gesteigerte transendotheliale Migration von Eosinophilen zugrunde zu liegen. Weiterhin kommt es zu einer ausgeprägten Cytokinexpression, wodurch eine vermehrte Aktivierung und längeres Überleben der Eosinophilen begünstigt werden [155-157]. Es wurde vermutet, dass die Überproduktion von IL-5 die Hauptursache für das längere Überleben von Eosinophilen in Polypen ist und damit die erhöhte Intensität der eosinophilen Entzündungsreaktionen verantwortet. Es wurde auch eine verminderte Apoptoserate im Polypengewebe von Analgetika-intoleranten Patienten dokumentiert [141]. Weiterhin wurde eine bakterielle Triggerung der nasalen Gewebsentzündung durch Staphylokokken-Besiedelung postuliert [158].

Die chronische, eosinophile Entzündung der Atemwegsmucosa und das Auftreten von nasalen Polypen bei AI scheinen nicht direkt durch die Einnahme von Acetylsalicylsäure oder anderen NSARs verursacht zu sein. Es wird vermutet, dass der Pathomechanismus, der zum Polypenwachstum führt, bei AI ein anderer ist als bei CRSwNP ohne Analgetika-Intoleranz [159]. Selbst bei konsequenter Karenz von Acetylsalicylsäure wird bei Analgetika-Intoleranten eine erhöhte Synthese von Leukotrienen beobachtet, die möglicherweise für die Entstehung der eosinophilen Polyposis nasi et sinuum verantwortlich ist [160].

### ***Operative Therapie***

Die operative Therapie in Form einer FESS ist noch immer der Goldstandard der Therapie bei CRSwNP [161]. Ein positiver Effekt auf das sinonasale Outcome von Patienten mit Polyposis nasi wurde bereits in verschiedenen Studien gezeigt. Die FESS verbesserte signifikant die Symptome der Polyposis nasi wie erschwerte Nasenatmung [162, 163], aber auch die Lebensqualität [162, 164]. Auch die postoperativ im Zeitraum von im Mittel 1,4 Jahren erhobenen Befunde endoskopischer Untersuchungen zeigten bei Patienten, die sich einer FESS unterzogen, signifikant weniger polypöse Massen [163]. Der Vergleich prä- und postoperativer Messungen von Rhinometrie und Rhinomanometrie zeigte, dass nach Entfernung der Polypen durch FESS das Volumen der Nasenhöhlen stieg und der inspiratorische Widerstand sank [164, 165].

Dennoch ist festzustellen, dass bei Analgetika-intoleranten Patienten der positive Effekt einer FESS signifikant geringer war als bei Analgetika-toleranten Patienten [89, 94, 166]. Awad et al. stellten in einer retrospektiven Analyse von 66 Patienten in Bezug auf die nach Lund-Mackay bewerteten CT-Aufnahmen fest, dass nur 60% der Patienten mit AI von einer FESS profitierten, im Gegensatz zu 90% der Analgetika-toleranten Patienten [89]. Mithilfe des Lund-Mackay-Score kann die Ausdehnung der nasalen Polyposis in der CT-Bildgebung bewertet werden [167]. Zu demselben Ergebnis kamen auch Batra et al., die das postoperative Outcome bei Patienten mit und ohne AI verglichen. Bei gleichen Ausgangsbefunden in den präoperativen CT-Befunden profitierte die Gruppe Analgetika-Toleranter signifikant, während Analgetika-Intolerante keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich postoperativer nasaler Symptomscores aufwiesen [94].

Amar et al. verglichen retrospektiv das postoperative Outcome von 18 Patienten mit Analgetika-Intoleranz mit 22 Patienten mit CRSwNP ohne AI anhand der klinischen Präsentation, radiologischer Untersuchungen, intraoperativer Befunde und postoperativer Rezidivrate. Die Patienten mit AI verwendeten postoperativ vermehrt nasale Steroide und benötigten im weiteren Verlauf häufiger Revisions-Operationen. Während des 12-monatigen Nachbeobachtungszeitraums verbesserten sich die Symptome in geringeren Ausmaß als bei Patienten mit CRSwNP ohne AI [90].

Die Einschränkung der Lebensqualität aufgrund des Leidendrucks der Patienten, der durch die ausgeprägten Symptome verursacht wird, wurde in Studien belegt [168, 169]. Insbesondere eine Einschränkung des Geruchssinns wurde als Faktor für eine

Reduktion der Lebensqualität, Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit und Entwicklung von Angst gewertet [170, 171]. Katotomichelakis et al. stellten anhand der olfaktorischen Funktion im postoperativen Verlauf fest, dass Patienten mit AI weniger von einer operativen Intervention profitierten als Analgetika-tolerante Patienten [172].

Auch im untersuchten Patientenkollektiv kam es in der Kontrollgruppe nach 1 Jahr zu einem Rezidiv der Polyposis bei 40 Patienten (95%), 8 Patienten davon hatten sich bereits einer weiteren Operation unterzogen. Mit dem erneuten Auftreten der Polyposis nasi kam es zur entsprechenden Symptomatik. So wurden die abgefragten sinonasalen, pulmonalen und allgemeinen Symptome in der Kontrollgruppe nach 12 Monaten und in der Langzeit-Nachsorge als annähernd so beeinträchtigend wie zum präoperativen Zeitpunkt eingeschätzt.

### **Medikamentöse Therapie**

Die operative Therapie, die bei AI insbesondere im Langzeitverlauf nur mäßige Verbesserung bietet, sollte mit dem Ziel eines langfristigen Therapieerfolges von einer postoperativen Therapie mit lokalen Steroiden begleitet werden. Bei AI treten die postoperativen Polyposisrezidive rasch auf, in den meisten Fällen schon innerhalb weniger Monate nach stattgehabter chirurgischer Intervention. Für die Patienten macht sich das erhebliche Ausmaß der schwerwiegenden Obstruktion der Nasenhaupthöhle durch die entsprechende Symptomatik mit Riechstörung und erschwelter Nasenatmung bemerkbar. Die Lebensqualität dieser Patienten ist massiv eingeschränkt, Revisions-Operationen häufig erforderlich [173]. Jeder operative Eingriff geht mit Resektion von Schleimhaut einher. Hierdurch werden Narben im Operationsgebiet verursacht, der Schleimhautschaden führt zu einer eingeschränkten Funktion der Schleimhaut, was wiederum ein ungünstiges, funktionelles Outcome hinsichtlich der wichtigen Aufgaben der endonasalen Mucosa bedingt. Die postoperative Therapie ist daher als Prophylaxe gegen ein Rezidiv in vielen Aspekten wichtig.

Eine Möglichkeit der postoperativen Therapie ist die orale Steroidgabe, die eine wirkungsvolle Maßnahme gegen Polyposis nasi darstellt. Eine Steroidstoßtherapie (hochdosierte, orale Gabe von Kortikosteroiden über mehrere Tage) wirkt rasch und effizient gegen Polypen, sodass man auch von einer medikamentösen Polypektomie spricht [1, 174]. Nach Absetzen der oralen Glukokortikoidtherapie kommt es jedoch rasch zu einem Rezidiv der Polyposis und damit auch der klinischen Symptomatik. Eine Langzeitgabe von Steroiden, die erforderlich wäre, wird jedoch wegen massiver

Nebenwirkungen, wie zum Beispiel der Induktion eines Cushing Syndroms, eines steroid-induzierten Diabetes, Magengeschwüren und gastrointestinalen Blutungen nicht empfohlen. So kann eine orale Steroidgabe vor einer operativen Intervention empfohlen werden, jedoch nicht als eine dauerhafte, therapeutische Option [9, 175].

Die lokale, intranasale Kortikosteroidanwendung mit Sprays oder Tropfapplikatoren wurde im EPOS zur Therapie der CRSwNP mit einem hohen Evidenzgrad (Ia) empfohlen [17]. Topische Kortikosteroide werden häufig bei den Erkrankungen des oberen Respirationstraktes angewendet, zum Beispiel bei saisonaler und perennialer Rhinitis, Polyposis nasi und auch akuter, sowie chronischer Rhinosinusitis [17, 176]. In zwei großen, randomisierten, placebo-kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass Mometasonfuroat - Nasenspray 200µg, zweimal täglich angewendet, im Vergleich zu den Ausgangsbefunden innerhalb eines Monats eine signifikante Verbesserung hinsichtlich Polypengröße und –ausmaß, aber auch hinsichtlich nasaler Obstruktion und Geruchssinn bewirkte. Diese Verbesserung war über die Dauer der 4-monatigen Behandlungszeit nachgewiesen worden [139, 177]. Intranasal wirkten Glukokortikosteroide entzündungshemmend und abschwellend, indem sie lokal die Synthese von Entzündungsmediatoren hemmten. Sie reduzierten nasale Symptome wie verstopfte Nase, Juckreiz, Niesen und Niesreiz [178].

Obwohl die Wirksamkeit von topischen Kortikosteroiden hinreichend belegt wurde, wurden diese von Patienten häufig aus Angst vor potentiellen Nebenwirkungen bei Langzeitanwendung abgelehnt. Die systemische Bioverfügbarkeit von Fluticasonpropionat, Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat zeigte sich bei topischer Anwendung gering bis nicht feststellbar (1%, 0,5% und 0,1%) [115]. Es gab auch Bedenken bezüglich trophischer Störungen der nasalen Mukosa, dergleichen wurden jedoch auch nach einer 12-monatigen Anwendung von Mometasonfuroat bei Erwachsenen in histologischen Präparaten nicht festgestellt [179].

So empfehlen Marquette et al. topische Kortikosteroide zur Langzeitbehandlung bei allen Patienten mit Polyposis nasi, außer es besteht eine zwingende Kontraindikation wie eine Überempfindlichkeit gegen einen der Inhaltsstoffe oder Schwangerschaft und Stillzeit [180]. In der vorliegenden Untersuchung wurden topische Steroide (Mometasonfuroat, 50 µg/2 Sprühstöße Nasonex®) von Patienten beider Gruppen postoperativ als Langzeit-Medikation zur Kontrolle des Polyposisrezidivs angewendet. Aufgrund der einfachen Anwendung war die Compliance der Patienten gut, alle Patienten wendeten

die Therapie konsequent an. Vereinzelt auftretendem Nasenbluten aufgrund trockener Schleimhäute konnte mittels Nasensalbe abgeholfen werden. Es zeigte sich in Gruppe II, die eine alleinige Therapie mit topischen Steroiden erhielt, nach 1 Jahr und in der Langzeitnachsorge ein ausgeprägtes Polypenrezidiv (im Mittel Grad 3 nach Rasp [1]). Somit kann die konservative Therapie aufgrund zu geringer Wirkung (topische Kortikosteroide) oder zu großer Nebenwirkungsrate (systemische Kortikosteroide) für Patienten mit AI keine dauerhafte therapeutische Option darstellen.

Studiendaten weisen darauf hin, dass eine Spülung der Nase mit Salzwasser bei der Behandlung von akuter und chronischer Rhinosinusitis förderlich ist. Sowohl die alleinige als auch die ergänzende Anwendung wirkt positiv auf die nasalen Symptome, allerdings mit geringerer Wirksamkeit als bei Behandlung mit intranasal applizierten Kortikosteroiden [17, 58, 181]. Die Salzlösung bewirkt dabei eine verbesserte Nasenatmung durch einen osmotischen Effekt, der zum Abschwellen der Schleimhäute führt. Es wird auch über eine gefäßverengende, abschwellende Wirkung berichtet [182]. Weiterhin wird vermutet, dass die verbesserte mukoziliäre Clearance zu der Wirksamkeit der Nasenspülung beiträgt [183]. Neuere, kontrollierte Studien zeigen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, dass Salzwasserspülungen neben der erschwerten Nasenatmung auch den Schlaf und die Lebensqualität verbessern [184, 185]. In der vorliegenden Untersuchung wendeten alle Patienten täglich Nasenspülungen an. Die Therapie wurde als verträglich, wirksam und als zusätzliche Verbesserung wahrgenommen.

Der Krankheitsverlauf der CRSwNP ist bei Patienten mit AI im Gegensatz zu Patienten ohne AI meist schwerer. Die operative Therapie hat bei AI keine langfristige Polypen- und Symptomkontrolle zur Folge, dies wurde anhand von Studien belegt [89, 90, 172]. Bei Patienten ohne AI kommt es im Mittel 9 bis 13 Jahre postoperativ zum Polyposisrezidiv, bei Patienten mit AI hingegen wird bereits 6 Monate bis 2 Jahre postoperativ ein erneutes Polypenwachstum beobachtet. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich präoperativ eine ausgeprägte Polyposis nasi (im Mittel Gruppe I 3,53 vs. Gruppe II 3,47). Ein Drittel der Patienten (29.7%) hatte sich 2 Voroperationen unterzogen, nahezu die Hälfte der Patienten (48.9%) hatten 3 oder mehr Voroperationen anamnestisch angegeben.

In der Kontrollgruppe wurde bereits 1 Jahr nach operativer Therapie trotz postoperativer, topischer Therapie in Form von Kortikosteroiden (Mometasonfuroat 50µg/ 2 Hub)



ein ausgeprägtes Polypenrezidiv mittels endonasaler Endoskopie nachgewiesen. Mit dem Wiederauftreten der Polyposis nasi kam es auch erneut zur Entwicklung der entsprechenden Symptomatik, die sich mittels Lebensqualitätsfragebögen abbilden ließ. So gaben die Patienten der Kontrollgruppe nach einem Jahr erneut ausgeprägte Beschwerden aufgrund nasaler Obstruktion und der eintretenden Geruchsminderung an. Auch die übrige abgefragte Symptomatik näherte sich den präoperativen Ausgangswerten an. Dies ließ sich auch anhand der Einschätzung der Kontrollgruppe bezüglich der Beeinträchtigung durch nasale Beschwerden anhand visueller Analogskala abbilden. Die Kontrollgruppe zeigte sich nach 1 Jahr und in der Langzeit-Nachsorge erneut deutlich beeinträchtigt durch nasale Symptome. Es besteht bei Patienten mit AI ein signifikant höherer Bedarf an Revisionsoperationen sowie stärker ausgeprägte Symptome und ein geringerer Benefit nach chirurgischer Intervention [37, 161, 186].

Die Indikation für eine AD sollte gestellt werden, wenn eine rezidivierende, konservativ schwer kontrollierbare Polyposis nasi vorliegt, welche mehrfach operative Eingriffe und wiederholt systemische Steroid-Therapie erfordert [105, 107]. Die Leitlinie der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) zu chronischer Rhinosinusitis bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz empfiehlt zusätzlich zu den konservativen und operativen Maßnahmen eine adaptive Desaktivierung [101].

### ***Adaptive Desaktivierung***

Zeiss und Lockey beschrieben 1976 erstmalig nach ASS-Provokation bei Patienten mit AI eine 72 Stunden lange Refraktärperiode [98]. Durch die Gabe von Acetylsalicylsäure konnte eine Zeitspanne von 24-72 Stunden induziert werden, in der die Patienten gegenüber Acetylsalicylsäure unempfindlich waren [187].

Auch Stevenson et al. [99] berichteten 1980 über zwei Patienten mit AI, die nach einfach verblindeter, oraler Provokation mit ASS nicht auf weitere Gabe von Acetylsalicylsäure reagierten. Diese Patienten berichteten über eine Verbesserung der respiratorischen Symptomatik, der nasalen Obstruktion und des Geruchsinns. Vier Jahre später wurde die erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über die therapeutische Effektivität der AD bei 25 Patienten mit AI von der Arbeitsgruppe um Stevenson initiiert. Die Autoren stellten fest, dass die Anwendung der AD bei Patienten mit AI zu einer geringeren Häufigkeit an Rezidiv-Operationen führte. So konnte der Zeitraum zwischen den erforderlichen Eingriffen bei rezidivierender Polyposis nasi von 3 auf 10 Jahre erhöht werden [30, 90].

Berges-Gimeno et al. konnten den positiven Effekt der AD auf die Erkrankung der Patienten mit AI bereits 4 Wochen nach Beginn der Therapie in Bezug auf subjektive Symptomscores, aber auch bezüglich des Geruchssinn feststellen. Die Patienten hatten zu Beginn der Therapie keine signifikante Obstruktion der Nasenhaupthöhlen durch Polypen, da diese durch operative oder medikamentöse Maßnahmen (Kortikosteroide) reduziert worden waren [97].

Basierend auf diesen Beobachtungen wurden verschiedene Protokolle für orale und später auch für eine nasal durchgeführte adaptive Desaktivierung entwickelt. Die AD wird mit Acetylsalicylsäure durchgeführt [180]. Bei Unterbrechung der Acetylsalicylsäure - Einnahme für mehr als 48 Stunden kommt es nach erneuter Einnahme von ASS oder anderen NSAR erneut zu einer pseudoallergischen Reaktion [46].

Auch alternative Anwendungsformen zur oralen Administration werden erprobt. Die intranasale Applikation von Acetylsalicylsäure wird als eine weitere Option zur Therapie der AI, da hierbei weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, die bei einer oralen Gabe der Medikation auftreten können. Einige retrospektive Studien berichteten auch bei topischer Anwendung von Acetylsalicylsäure über einen positiven Effekt [166, 188]. Bei einer Anwendung von 2mg Lysin-Aspirin einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 24 Monaten wurde postoperativ eine signifikant verminderte Rezidivrate der Polyposis nasi (21 vs. 76%) festgestellt [188]. Nucera et al. demonstrierten den positiven Langzeiteffekt einer topischen Lysin-Aspirin-Therapie [189].

In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten placebo-kontrollierten Studie stellten Parikh et al. nach intranasaler Applikation von Lysin-Acetylsalicylsäure im Zeitraum von 6 Monaten keine signifikante Verbesserung fest. Die Studie erfasste bei 11 untersuchten Patienten objektive und subjektive Parameter (Rhinomanometrie, nasale inspiratorische und expiratorische Peak Flow Rate, tägliche Dokumentation von Symptomen) [190]. Möglicherweise ist aber die fehlende Signifikanz auf die geringe Anzahl der untersuchten Patienten zurückzuführen, sodass diese Art der adaptiven Desaktivierung noch weiterer Untersuchungen bedarf, um eine ausreichende Aussagekraft zu erreichen.

Ziel der AD ist, entzündliche Vorgänge der beteiligten Mukosa zu reduzieren und dadurch erneute Polypenentstehung zu verhindern. Es existieren verschiedene Hypothesen zum Mechanismus, der den therapeutischen Effekt der AD bedingt [87]. Mög-

licherweise führt die adaptive Desaktivierung zur Reduktion der Anzahl von Leukotrienrezeptoren mit der Folge einer verminderten Reagibilität der Atemwege auf Leukotriene [44]. Obwohl unter Desaktivierung die Leukotrien-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert nicht verändert sind und auch nach Anwendung der AD über Monate bei Analgetika-intoleranten Patienten nach Gabe von Acetylsalicylsäure ein Anstieg von LTE<sub>4</sub> - Ausscheidung im Urin festgestellt werden kann, bleiben die Patienten asymptomatisch [191]. Weiterhin zeigt sich bei Patienten mit AI nach 5 Monaten unter nasaler Lysin-ASS-Anwendung, dass die absolute Anzahl an Entzündungszellen, die Cys-LT-Rezeptoren produzieren, auf ein Level reduziert wird, welches bei Analgetika-toleranten Asthmatikern vorgefunden wird [180, 192-194]. Die AD soll auch die Produktion von Arachidonsäureprodukten und die Histamin- und Tryptaseausschüttung vermindern und so auch die Hyperreagibilität der Atemwege auf Leukotriene verringern. Zusammengefasst führen diese Mechanismen zur Reduktion von entzündlichen Prozessen in den Schleimhäuten der Atemwege [105]. Die Reduktion der Tryptasewerte war in der desaktivierten Gruppe in dieser Untersuchung nicht festzustellen. Die Werte stiegen im Verlauf unter AD an. Dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant, zudem war die Streuung der Ergebnisse sehr hoch, sodass a.e. die zu geringe Probandenanzahl als Ursache für dieses Ergebnis gewertet werden kann.

Es ist festzustellen, dass die AD bei vorhandenen Polypen nur wenig Regredienz bewirkt, jedoch ein Wiederauftreten bei zuvor stattgehabter Operation im Sinne einer Reduktion des Polypenwachstums beeinflusst [195]. Ferguson et al. beobachteten bei vorbestehenden Polypen durch alleinige AD keinen „Schmelz“-Effekt auf die polypösen Massen [196]. Der Zeitpunkt von ca. 4-6 Wochen nach erfolgter FESS, also nach Abheilung der endonasalen Schleimhaut, stellt einen optimalen Ausgangspunkt für den Beginn der AD als postoperative Therapie dar [105, 197]. Wenn die AD zu diesem Zeitpunkt begonnen wird, wird ein erneutes Polypenwachstum erfolgreich verhindert oder zumindest das Ausmaß eines Rezidivs verringert. Dies ließ sich auch in der untersuchten Patientengruppe unter AD zeigen.

Bei der Interventionsgruppe waren nach 1 Jahr unter AD im Mittel Polypen 1. Grades vorhanden. Auch im Langzeit-Follow-up war die mittlere Polypengröße mit 1.47 in der Interventionsgruppe signifikant geringer als zum präoperativen Zeitpunkt. Bei der Kontrollgruppe waren 12 Monate nach Operation sowie im Langzeit-Follow-up durch-

schnittlich Polypen 3. Grades feststellbar, d.h. dass die Polypen über die mittlere Nasenmuschel in die Nasenhaupthöhle reichten, aber noch keine vollständige Obstruktion vorlag.

Weiterhin zeigte sich die Lebensqualität der Patienten mit AI unter Therapie mit AD im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl nach 12 Monaten aber auch im Langzeit-Follow-up signifikant verbessert. Die Patienten der Interventionsgruppe waren im gesamten Follow-up-Zeitraum signifikant geringer beeinträchtigt hinsichtlich nasaler Obstruktion und eitriger Rhinorrhoe. Auch der Geruchssinn verbesserte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ebenso zeigten die Patienten sich geringer beeinträchtigt durch Mundtrockenheit und Schlaflosigkeit sowie Frustration. Der Taschentuchverbrauch wurde signifikant reduziert. Kopfschmerz, ein Symptom, das zu Beginn der Untersuchung von den Patienten der Interventionsgruppe als signifikant schlechter bewertet worden war, war im gesamten Follow-up-Zeitraum bei der desaktivierten Patientengruppe signifikant geringer ausgeprägt. Im Langzeit-Follow-up zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant geringere Beeinträchtigung der Stimmung (Reizbarkeit und Traurigkeit).

Die Gesamteinschätzung der Lebensqualität anhand visueller Analogskalen bestätigte die Ergebnisse der einzeln abgefragten Symptome: Bezüglich der sinonasalen Symptome zeigten sich die Patienten der Interventionsgruppe sowohl im 1-Jahres- als auch im Langzeit-Follow-up signifikant geringer beeinträchtigt.

Der positive Effekt der AD bei AI auf erneutes Polypenwachstum und damit auch hinsichtlich der Häufigkeit von Revisionsoperationen wurde auch durch Studien bestätigt [105, 173, 198], unter denen auch eine randomisiert kontrollierte Studie zu finden ist [110].

Es werden unter AD weniger infektiöse Sinusitiden und verbesserte Symptom - Scores beobachtet und die Patienten mit AI müssen seltener Notaufnahmen aufsuchen. Weiterhin wird der Geruchssinn verbessert und geringere Dosen an systemischen und lokalen Steroiden benötigt [111]. Es gibt etliche Fallstudien, die einen positiven Effekt der AD statuieren [47, 199], es wurden bisher jedoch nur wenige randomisierte, placebokontrollierte Studien durchgeführt [200, 201].

Bei einer retrospektiven Studie, die 107 Patienten mit AI einschließt, wurde das klinische Outcome von 65 Patienten unter AD mit 42 Patienten, welche die Einnahme von

NSAR vermieden, verglichen. In der Gruppe unter AD wurden die Anzahl an Hospitalisierungen, Besuche der Notaufnahme, ambulanter Arztbesuche, Infektionen der oberen Atemwege und nicht zuletzt die Anzahl notwendiger Sinusoperationen signifikant verringert. Zusätzlich konnte auch der Verbrauch von systemischen Steroiden gesenkt werden [107]. Auch bei einer Langzeit – Studie mit 65 Patienten, die in den Jahren von 1988 bis 1994 behandelt wurden, zeigte sich unter AD mit einer Tagesdosis von 1300mg ein signifikanter Rückgang an Sinusinfektionen und der Steroiddosis. Gleichzeitig verbesserten sich der Geruchssinn und die Symptome seitens der Nase und des Asthmas im Vergleich zum Zustand vor der Therapie. Allerdings beendeten aufgrund der hohen, täglichen Aspirin-Dosis 13% der ursprünglich 78 eingeschlossenen Patienten die Therapie aufgrund von Magen-Darm-Beschwerden vorzeitig [105].

Bei einer Langzeit-Studie der Scripps Klinik zwischen 1995 und 2000 wurden 172 Patienten deaktiviert und mit 1300mg Acetylsalicylsäure pro Tag behandelt. Das Follow-Up erfolgte über 1-5 Jahre. Messungen des klinischen Outcomes wurden vor dem Beginn der Behandlung, nach 6 Monaten Behandlung, und am Ende des letzten Jahres des Follow-Ups vorgenommen. Dabei zeigten sich eine Verbesserung des klinischen Verlaufes, eine Verminderung der benötigten Steroid-Dosen und eine generelle Verbesserung aller Bewertungskriterien nach 6 Monaten [113].

Diese Daten stützen die These, dass die AD bei der Therapie der sinonasalen Erkrankung bei AI eine wertvolle Option ist.

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass die unteren Atemwege von den oberen Atemwegen beeinflusst werden, dies wird u.a. als sinubronchiales Syndrom bezeichnet [48]. So kann die nasale Obstruktion und konsekutive Schleimbildung zur Verschlechterung eines Asthmas bei gleichzeitig bestehender, sinonasaler Erkrankung beitragen. Die nasale Obstruktion führt dazu, dass durch die Mundatmung die kalte und ungefilterte Luft direkt in die unteren Atemwege gelangt. Jedoch führen Anwärmen und Befeuchtung der eingeatmeten Luft nicht zu einer kompletten Rückbildung aller Symptome asthmatischer Patienten. Möglicherweise verschlimmert eine bestehende Rhinosinusitis ein gleichzeitig vorhandenes Asthma durch eine Stimulation und Aktivierung von Eosinophilen durch Produkte wie Leukotrien C5 und D4, die eine asthmatische Reaktion begünstigen [202]. Für eine gemeinsame Pathophysiologie spricht auch, dass von mehreren Studien ein positiver Effekt einer endoskopischen Nasennebenhöhlen-Operation auf das Asthma gezeigt werden konnte [39, 112, 203-205].

Nishioka et al. berichteten über 20 Patienten, deren Daten mithilfe von Fragebögen und anhand ihrer Akten erhoben wurden. 85% dieser Patienten konnten bei einer Nachsorgedauer von im Mittel 29,3 Monaten eine Verbesserung des Asthmas feststellen [112]. Palmer et al. zeigten einen positiven Effekt auf die asthmatische Befindlichkeit anhand der benötigten Steroid-Dosis, da 93% der Patienten diese nach 1 Jahr signifikant verringern konnten [203]. Auch über einen Nachsorge-Zeitraum von 6,5 Jahren wurde eine Verbesserung der asthmatischen Situation bei 90% der untersuchten Patienten nach FESS berichtet [204]. Loehrl et al. zeigten anhand retrospektiv erhobener Daten mit einem mittleren Nachsorgezeitraum von 10 Jahren einen positiven, postoperativen Effekt auf die eingenommene Asthmamedikation und Peak-Flow-Werte [206]. Es wurde auch berichtet, dass Patienten mit AI von einer FESS hinsichtlich des Asthmas mehr profitierten als Analgetika-tolerante Patienten [207].

Es gibt allerdings auch Studien, die einen positiven Effekt auf das Asthma durch FESS nicht nachweisen konnten. Eine postoperative Verbesserung wurde weder in Bezug auf die asthmatischen Symptome noch hinsichtlich der Verwendung von Medikamenten beobachtet [208]. Trotz Verbesserung des subjektiven Befindens der untersuchten Patienten konnte dies nicht durch verbesserte FEV1-Werte bestätigt werden [209].

Im Zusammenhang mit AI wird meist über eine ausgeprägte und schwer einstellbare Asthmasymptomatik berichtet [113], welche sich durch die AD ebenfalls besserte [13, 27, 125]. Das Asthma von Patienten mit AI kann in einer milden Form oder auch intermittierend auftreten [30].

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv lag bei allen Patienten ein lungenfachärztlich diagnostiziertes und -therapiertes Asthma vor, welches klinisch eine milde Ausprägung zeigte und bereits vor der AD mit inhalativen Steroiden und kurz-wirksamen Betamimetika suffizient eingestellt war. Patienten beider Gruppen benötigten zur Beherrschung ihres Asthmas keine systemischen Steroide, Leukotriene oder Theophyllin. Eine signifikante Veränderung der Symptomatik konnte im Therapieverlauf in keiner der untersuchten Gruppen beobachtet werden. Möglicherweise liegt dem ein systematischer Bias zugrunde, da sich die eingeschlossenen Patienten aus einem rhinologischen Patientenkollektiv rekrutieren.

Das in dieser Untersuchung demonstrierte günstige, sinonasale, postoperative Langzeit - Outcome bei der desaktivierten Gruppe zeigt im Vergleich zu Patienten, die zwar dieselbe konservative Behandlung erhalten, aber nicht desaktiviert wurden, dass eine

Langzeit-Aspirin-Desaktivierung einen präventiven Effekt auf die entzündlichen Prozesse der Nasennebenhöhlen zu haben scheint [210]. Da die beiden Patientengruppen sich zu Beginn der Behandlung bei den erhobenen objektiven und subjektiven Parametern nicht unterscheiden, ist möglicherweise die AD die entscheidende Bedingung, die verantwortlich ist für das bessere, sinonasale Outcome der desaktivierten Patienten.

### ***Diagnostik der Analgetika-Intoleranz***

Vor Beginn einer AD sollte die Diagnose der AI gesichert sein. Die Diagnosestellung der AI mithilfe von Blut- oder Urintests zu vereinfachen ist Ziel vieler Studien weltweit. Beispielsweise wird die Messung von im Urin ausgeschiedenem Leukotrien E<sub>4</sub> (uLTE<sub>4</sub>) mit einer Sensitivität von 87,5% beziffert, jedoch ist die Spezifität limitiert und abhängig von dem gewählten Schwellenwert für uLTE<sub>4</sub> [136]. Allerdings wurden in neueren Studien potentielle genetische Marker identifiziert, deren möglicher Nutzen weiter untersucht werden soll [211]. Ein weiterer, neuer Ansatz ist die Messung des Eikosanoid-Gehalts im Kondensat der Ausatemluft oder in provoziertem Sputum. Dies bedarf aber ebenfalls weiterer Untersuchungen, um breite Anwendung finden zu können [212].

Obwohl die Diagnose einer AI durch eine placebo-kontrollierte orale, intranasale, intravenöse oder inhalative Provokation [54, 123, 126, 213] mit ansteigenden Dosierungen von Acetylsalicylsäure bestätigt werden kann, bleibt die AI doch eine klinische Diagnose, die anhand der Anamnese und der Befunde gestellt werden kann.

Katotomichelakis et al. berichteten über Patienten mit einer typischen Anamnese, die bei der ersten Provokation nicht reagierten. Erst mit einer zweiten Provokation konnte das Vorliegen einer AI provokationsdiagnostisch nachgewiesen werden [172]. Patienten, die an unterschiedlichen Tagen über einen längeren Zeitraum mit der gleichen ASS-Dosis getestet wurden, zeigten unterschiedliche Reaktionsschwellen [55]. Es ist davon auszugehen, dass nicht nur die ASS-Dosis verantwortlich ist für eine positive Reaktion, sondern dass es weitere modulierende Faktoren gibt [175]. Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung die Diagnose aufgrund einer positiven Anamnese einer adversen Reaktion auf NSAR gestellt, welche Kennzeichen der Analgetika-Intoleranz ist und als ein signifikanter, reliabler Indikator für das Syndrom gilt [214].

Die klinische Symptomatik der AI ist vielfältig, die meisten der Symptome werden durch die ausgeprägten intranasalen und intrasinusoidalen, polypoiden Massen verursacht.

Typischerweise gehören dazu eine erschwerte Nasenatmung, frontomaxillär betonte Kopf- bzw. Gesichtsschmerzen mit Druck- oder Schwellungsgefühl und Riechstörung bis hin zur Anosmie, sowie anteriore und posteriore Sekretion. Häufig besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit mit Allgemeinsymptomen wie mangelnder Belastbarkeit und Erschöpfung [87, 215]. Insbesondere die Geruchsminderung bzw. Anosmie trägt entscheidend zur Minderung der Lebensqualität der Betroffenen bei [216].

Üblicherweise tritt bei Patienten mit AI 30 bis 120 Minuten [8, 25] nach der Einnahme von Acetylsalicylsäure oder auch anderen NSAR ein schwerer Asthmaanfall auf, der meist von nasalen Symptomen (Rhinorrhoe und/oder erschwelter Nasenatmung) begleitet wird [217]. Weitere Symptome wie periorale Schwellung, diffuse Rötung von Kopf und Nacken und eine konjunktivale Reaktion werden ebenfalls beschrieben. Auch Allgemeinreaktionen wie Tachykardie und Angstzustände können auftreten. Die Reaktion der unteren Atemwege kann bis hin zu einer lebensbedrohlichen Situation führen [207]. In einer Studie an 125 Patienten wird gezeigt, dass bei 25 % der Asthmatiker, die notfallmäßig eine intensivmedizinische Versorgung inkl. maschinelle Beatmung benötigten, eine AI vorhanden war [180].

Die bronchiale Reaktion im Sinne von Dyspnoe, war auch im untersuchten Patientenkollektiv die häufigste aller beobachtbaren Reaktionsformen auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure und trat bei 89,3% der Patienten auf. Auch die Beteiligung der oberen Atemwege wurde häufig dokumentiert, typischerweise waren die berichteten Symptome Rhinitis oder erschwerte Nasenatmung. 11% aller untersuchten Patienten, die auf Acetylsalicylsäure/NSAR reagierten, beschrieben ausschließlich eine Reaktion der oberen Atemwege.

Ein Charakteristikum der AI ist, dass eine Reaktion nicht nur bei Einnahme von Aspirin, sondern auch durch andere NSAR ausgelöst werden kann. Es ist bekannt, dass auch durch Paracetamol, ein schwach wirksamer COX-1-Inhibitor, dosisabhängig (> 1000mg) eine Reaktion hervorgerufen werden kann [193, 218]. Generell wird Patienten mit AI empfohlen, die Einnahme von Acetylsalicylsäure und NSAR zu vermeiden, wenn eine AD nicht möglich ist. Als Schmerzmittel kommen für Patienten mit AI sog. Coxibe in Frage. Coxibe sind NSAR, die ausschließlich über eine Hemmung der COX-2 wirken und damit keine adverse Reaktion über die Hemmung der COX-1 induzieren sollen. Exposition gegenüber Coxiben zogen bei Untersuchungen an Patienten mit AI keine adversen Reaktionen der Atemwege nach sich [219]. Einzelne Fälle mit kutanen



Reaktionen (Urtikaria, Angioödem, makulopapulöses Exanthem und leukozytoklastische Vaskulitis) sind beschrieben [220]. Auch schwache Opioidanalgetika wie z.B. Tramadol sind eine Alternative.

Um den therapeutischen Effekt zu beurteilen, kamen in der vorliegenden Arbeit neben der Erhebung von subjektiven Parametern durch Lebensqualitäts-Fragebögen auch objektive Parameter zur Anwendung.

Die endoskopische Untersuchung ermöglichte im Rahmen der postoperativen Nachsorge eine detaillierte Beurteilung der endonasalen Situation hinsichtlich eines erneuten Polypenwachstums und war in Zusammenschau mit der durch den Patienten geschilderten Symptomatik ein wichtiges Kriterium für die Beurteilung des postoperativen Outcomes. Die endonasale Endoskopie als objektive Methode, die zu allen Zeitpunkten dieser Untersuchung durchgeführt wurde, wurde nach dem Rasp/Malm-Endoskopie-Score ausgewertet [1]. Der in einigen Studien bevorzugte Lund-Mackay-Score wurde nicht verwendet, da hierfür eine routinemäßige CT - Untersuchung notwendig ist. Der Gebrauch dieser Untersuchungsmethode sollte jedoch komplizierten oder akuten Notfällen oder der Planung von Revisions-Operationen vorbehalten werden und nicht als eine Methode für Nachsorge-Untersuchungen gesehen werden. Bei wiederholtem Gebrauch von CT-Scans wird zudem das potentielle Risiko einer strahlenbedingten Karzinogenese erhöht [221].

Die Polyposis nasi bei Analgetika-intoleranten Patienten zeigt sich klinisch und CT-morphologisch in der Regel deutlich ausgeprägter als bei AT und betrifft alle paranasalen Sinus. Die Dicke der sinonasalen Schleimhaut ist signifikant höher bei AI [201]. In unserem Patientenkollektiv fand sich in beiden, untersuchten Gruppen zum Zeitpunkt der präoperativen Untersuchung eine ausgeprägte Polyposis nasi (> Grad 3 nach Rasp [1]).

Die individuelle Beschwerdesymptomatik des Patienten wurde anhand von Frageböden erfasst. Insbesondere zur Bewertung einer Therapie ist die Einschätzung der Lebensqualität ein wirkungsvolles Instrument. Präoperativ zeigte sich bei allen Patienten mit CRSwNP und AI eine deutliche Reduktion der Lebensqualität insbesondere hinsichtlich der sinonasalen Symptome. Auch im Verlauf wurde die Lebensqualität von den Patienten beurteilt, der Therapieerfolg konnte hierdurch belegt werden.

Dass die Lebensqualität durch die vorhandenen Polypen erheblich eingeschränkt wurde, ließ sich anhand der einzelnen Parameter, aber auch durch die vorhandene

Korrelation der Lebensqualitätsdaten mit dem endoskopischen Befund belegen. In der vorliegenden Studie korrelierten die objektiven (endoskopische Untersuchung) und subjektiven Parameter (Fragebogen-Scores) miteinander. Das Ausmaß der Polyposis nasi korrelierte signifikant mit folgenden Symptomen: Nasenatmungsbehinderung, Kopfschmerz, Schlafmangel, Geruchsminderung und Taschentuchverbrauch. Auch die subjektive Einschätzung der sinonasalen Beschwerden mittels visueller Analog-Skala korrelierte signifikant mit den Werten des objektiv mittels Endoskopie erhobenen Polyposisgrades.

### ***Erhaltungsdosis***

Die Frage zu einer geeigneten Erhaltungsdosis bei der Therapie der AD ist ein häufig diskutiertes Thema. Es wurden bereits verschiedenste orale Dosierungsschemata zwischen 100mg bis 1300mg täglich sowie Applikationsmodalitäten von Acetylsalicylsäure (intranasal, intravenös) erprobt [100, 104, 109, 110], die eine Verbesserung der nasalen Symptome zur Folge hatten. In der vorliegenden Studie wurden die Langzeiteffekte einer Tagesdosis von 500mg ASS untersucht, da mit dieser Dosierung in der HNO-Abteilung der LMU München aufgrund geringer Abbruch-Raten wegen Nebenwirkungen bereits gute Erfahrungen gemacht wurden. So brachen lediglich 6% der Patienten die Therapie aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie 2% der Patienten aufgrund Kopfschmerzsymptomatik ab. Insgesamt war die Therapie mit einer Dosis von 500mg täglich jedoch sehr gut verträglich. Der Zugewinn an Lebensqualität unter der ASS-Einnahme führte dazu, dass sich weitere 6% der Patienten, die die Therapie aufgrund von elektiven operativen Eingriffen am Bewegungsapparat unterbrochen hatten, nach erfolgter Operation erneut desaktivieren ließen. Zeigte sich die endonasale Situation bei einer konstant guten Lebensqualität über 12 Monate postoperativ stabil, so wurde in Einzelfällen individuell eine Dosisreduktion um 50 – 100mg vorgenommen.

In einer Studie von Gosepath et al. wurde eine Erhaltungsdosis von 100mg Acetylsalicylsäure täglich über einen Zeitraum von 3 Jahren untersucht und hinsichtlich der Rezidivrate der Polyposis nasi, dem Schweregrad des intrinsischen Asthma bronchiale und dem Riechvermögen positiv bewertet [29]. In dieser Arbeit wurden jedoch lediglich sieben Patienten pro Gruppe untersucht. Für eine niedrige ASS-Dosis sprechen geringe Nebenwirkungen (gastrointestinale Komplikationen, Blutungsneigung, Tinnitus) und hohe Compliance der Patienten. Jedoch wurde von Stevenson et al. angemerkt, dass unter einer täglichen Dosis von 81 mg Acetylsalicylsäure pro Tag, eine Dosis, die

## Diskussion

im angloamerikanischen Raum zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse angewendet wird, zwar der desaktivierte Zustand der Patienten aufrecht erhalten wird, diese Dosis aber zu gering ist, um die AI zu behandeln [30].

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 30 Patienten mit AI wurde ebenfalls die Dosis von 100mg ASS täglich versus Placebo untersucht. Hier zeigten sich bessere Ergebnisse hinsichtlich der endonasalen Befunde, Lebensqualität und Geruchssinn in der desaktivierten Gruppe. Von initial 70 Patienten (davon 34 Patienten in der Placebo-Gruppe) stellen sich zur Nachsorge (36 Monate) noch 31 Patienten, davon 18 Patienten in der Verum-Gruppe, vor [200]. Als Gründe für Dropout sind bei über 40% mangelnde Motivation, fehlender Benefit oder Rezidivoperation angegeben. Von einer eingeschränkten Aussagekraft dieser Arbeit bei einer Dropout-Rate von über 55% ist jedoch auszugehen.

Rozsasi et al. untersuchten 14 Patienten, die zuvor auf Acetylsalicylsäure reagiert hatten. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, eine Gruppe nahm 100mg Acetylsalicylsäure, die andere Gruppe 300mg Acetylsalicylsäure täglich ein. Die Nachbeobachtung erfolgte über mindestens ein Jahr. Nach einem Jahr hatten alle Patienten der 100mg - Gruppe eine Rezidivpolyposis entwickelt (100%; 95%CI, 59–100%). Kein Patient der 300mg-Gruppe zeigte bei der endoskopischen Untersuchung Polyposis nasi (0%; 95% CI, 0–41%) [106]. Auch der Geruchssinn der Patienten war unter der Therapie mit 300mg verbessert. Bei einer erhöhten Rezidivneigung bei 100mg Tagesdosis war vermutlich diese Dosis zur Kontrolle bzw. Verhinderung des erneuten Polypenwachstums nicht für alle Patienten ausreichend. Es gab jedoch einzelne Patienten, die auch unter dieser niedrigen Tagesdosis kein Rezidiv entwickelten. Es wurde auch beobachtet, dass derselbe Patient bei Aspirinprovokation an verschiedenen Tagen nicht bei derselben Aspirindosis reagierte [175, 212].

Die unterschiedliche Ausprägung der Polyposis nasi, auch unter Therapie, lässt vermuten, dass interindividuelle Unterschiede bezüglich des Schweregrades der AI und auch der Schwellendosierung bestehen. Bis ein geeignetes Instrument zur genauen Bestimmung dieser persönlichen Schwellendosis zur Verfügung steht, kann die Anfangsdosis (in der aktuellen Studie von 500mg/die) im Verlauf bei positiver Entwicklung stufenweise gesenkt werden, bis man bei einer möglichst geringen Erhaltungsdosis verweilt. Ähnlich wurde dies auch von Lee et al. durchgeführt: Die AD wurde mit einer Dosis von 625mg 2xtäglich begonnen, nach 1 Monat wurde dann der Effekt bewertet.

## Diskussion

Bei guter Symptomkontrolle wurde die Dosis auf 325mg2xtgl reduziert, bei mangelnder Symptomkontrolle belassen. Allerdings brachen aufgrund der hohen Dosierung insgesamt 16% der Patienten die Therapie ab, 7% senkten die Dosierung weiter ab wegen auftretender gastrointestinaler Nebenwirkungen [110].

Die Diskussion über eine generell einzusetzende Dosierung von Acetylsalicylsäure ist bei der adaptiven Desaktivierung nicht zielführend. Vielmehr sollte die Zielsetzung sein, eine patientenspezifische Dosierung zu ermitteln, damit eine möglichst geringe Langzeitdosierung gewählt werden kann. Auch die langsame Titration der täglichen Aspirindosis innerhalb von mehreren Jahren wäre somit obsolet. Dadurch wären auch Nebenwirkungen minimiert und die Compliance der Patienten gesteigert.

## 5 Zusammenfassung

Die Analgetika-Intoleranz (AI) ist eine Erkrankung der Atemwege, die durch die Symptomtrias Asthma bronchiale, Polyposis nasi et sinuum und Analgetika-Intoleranz gekennzeichnet wird. Bei Ingestion von Acetylsalicylsäure oder anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) kommt es bei Patienten mit AI zu Intoleranzreaktionen, welche von einer leichten Reaktion der oberen Atemwege (beispielsweise Rhinitis) bis hin zum anaphylaktischen Schock reichen können.

Für die Therapie der Polyposis nasi werden konservative und operative Therapieverfahren kombiniert. Die Polyposis nasi bei Analgetika-Intoleranz ist jedoch durch eine hohe Rezidivneigung gekennzeichnet, Rezidivoperationen sind häufig notwendig. Eine postoperative Therapie, die die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs reduziert, bestenfalls dasselbe verhindert, ist erforderlich.

Neben der postoperativen, symptomatischen Therapie mittels topischen Kortikosteroiden, unter der ebenfalls Rezidive häufig sind, existiert eine kausale Therapie in Form der adaptiven Desaktivierung. Durch die stetige Steigerung von Acetylsalicylsäure auf eine Erhaltungsdosis, die in der Folge dauerhaft eingenommen wird, werden Intoleranzreaktionen inhibiert. Weiterhin wurden geringere postoperative Rezidivraten festgestellt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit AI nach funktioneller, endoskopischer Sinusoperation (FESS) zwei unterschiedlichen, postoperativen Therapien zugeführt. Bei Gruppe I wurde nach FESS zusätzlich zu topischen Kortikosteroiden (Mometasonfuroat 50µg/2 Sprühstöße) eine adaptive Desaktivierung (AD) eingeleitet. Gruppe II erhielt nach FESS eine topische Therapie mit Kortikosteroiden (Mometasonfuroat 50µg/2 Sprühstöße).

Während der mindestens 18 Monate umfassenden Nachbeobachtung konnten geringere Rezidive und eine verbesserte Symptomkontrolle unter postoperativer Therapie in Form einer AD anhand von objektiven (endonasale Endoskopie) und subjektiven (Lebensqualitäts-Scores) Parametern demonstriert werden. 95% der Patienten unter topischer Therapie hatten innerhalb eines Jahres eine ausgeprägte Rezidivpolyposis mit der entsprechenden Symptomatik, während die Gruppe unter adaptiver Desaktivierung ein signifikant geringeres Polypenwachstum zeigte. Die nasalen Symptome wurden reduziert, der Geruchssinn und die Lebensqualität wurden verbessert. Auch

## Zusammenfassung

während der Langzeit-Beobachtung waren die endoskopischen Scores sowie die Symptomscores der Gruppe unter AD signifikant verbessert.

Dies kann als Effekt der AD interpretiert werden. Patienten mit Analgetika-Intoleranz sollte daher die adaptive Desaktivierung als postoperative Therapie nach FESS empfohlen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Rasp, G., et al., [A new system for the classification of ethmoid polyposis. Effect of combined local and systemic steroid therapy]. *Laryngorhinootologie*, 2000. **79**(5): p. 266-72.
2. Hamilos, D.L., *Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management*. *J Allergy Clin Immunol*, 2011. **128**(4): p. 693-707; quiz 708-9.
3. Hirschberg, *Anaphylactoid reaction to aspirin (1902)*. *Allergy Proc*, 1990. **11**(5): p. 249-50; discussion 251-2.
4. Pfaar, O. and L. Klimek, *Eicosanoids, aspirin-intolerance and the upper airways--current standards and recent improvements of the desensitization therapy*. *Journal of Physiology & Pharmacology*, 2006. **57 Suppl 12**: p. 5-13.
5. Widal, F., P. Abrami, and J. Lermoyez, *First complete description of the aspirin idiosyncrasy-asthma-nasal polyposis syndrome (plus urticaria)--1922 (with a note on aspirin desensitization)*. By F. Widal, P. Abrami, J. Lermoyez. *Journal of Asthma*, 1987. **24**(5): p. 297-300.
6. Larsen, P.L. and M. Tos, *Origin of nasal polyps*. *Laryngoscope*, 1991. **101**(3): p. 305-12.
7. Samter, M. and R.F. Beers, Jr., *Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis*. *Ann Intern Med*, 1968. **68**(5): p. 975-83.
8. Kowalski, M.L., et al., *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) - classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(#) and GA2LEN/HANNA\**. *Allergy*, 2011. **66**(7): p. 818-829.
9. Kowalski, M.L., *Oral and nasal steroids for nasal polyps*. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011. **11**(3): p. 187-8.
10. Jenkins, C., J. Costello, and L. Hodge, *Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice*. *BMJ*, 2004. **328**(7437): p. 434.
11. Jenneck, C., et al., *Pathogenesis, diagnosis, and treatment of aspirin intolerance*. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2007. **99**(1): p. 13-21.
12. Forster, U. and H. Olze, [Analgesic intolerance (AI). Key position of ENT physicians for early detection of this condition]. *HNO*, 2008. **56**(4): p. 443-50; quiz 451.
13. Szczeklik, A. and D.D. Stevenson, *Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **111**(5): p. 913-21; quiz 922.
14. Serrano, C., A. Valero, and C. Picado, [Rhinitis and asthma: one airway, one disease]. *Arch Bronconeumol*, 2005. **41**(10): p. 569-78.
15. Settipane, G.A. and F.H. Chafee, *Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients*. *J Allergy Clin Immunol*, 1977. **59**(1): p. 17-21.
16. Fokkens, W., V. Lund, and J. Mullol, *EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists*. *Rhinology*, 2007. **45**(2): p. 97-101.
17. Uri, N., et al., *Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients*. *J Laryngol Otol*, 2002. **116**(3): p. 185-9.
18. Vally, H., M.L. Taylor, and P.J. Thompson, *The prevalence of aspirin intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients*. *Thorax*, 2002. **57**(7): p. 569-74.

19. Rosenberg, G.L., R.R. Rosenthal, and P.S. Norman, *Inhalation challenge with ragweed pollen in ragweed-sensitive asthmatics*. J Allergy Clin Immunol, 1983. **71**(3): p. 302-10.
20. Szczeklik, A., E. Nizankowska, and M. Duplaga, *Natural history of aspirin-induced asthma*. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. Eur Respir J, 2000. **16**(3): p. 432-6.
21. Schumacher, M.J., K.A. Cota, and L.M. Taussig, *Pulmonary response to nasal-challenge testing of atopic subjects with stable asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1986. **78**(1 Pt 1): p. 30-5.
22. Garcia Cruz, M.L., M.A. Jimenez-Chobillon, and L.M. Teran, *Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease*. J Allergy (Cairo), 2012. **2012**: p. 273752.
23. Andrzej, S. and S. Marek, *The broken balance in aspirin hypersensitivity*. Eur J Pharmacol, 2006. **533**(1-3): p. 145-55.
24. Lecomte, J., et al., *[The beta-adrenergic theory of atopy according to Szentivanyi]*. Rev Med Liege, 1969. **24**(24): p. 872-9.
25. Szczeklik, A., R.J. Gryglewski, and G. Czerniawska-Mysik, *Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients*. Br Med J, 1975. **1**(5949): p. 67-69.
26. Szczeklik, A., *Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Ann Allergy, 1987. **59**(5 Pt 2): p. 113-8.
27. Stevenson, D.D. and A. Szczeklik, *Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma*. The Journal of allergy and clinical immunology, 2006. **118**(4): p. 773-786.
28. Pleskow, W.W., et al., *Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin*. J Allergy Clin Immunol, 1983. **71**(6): p. 574-9.
29. Gosepath, J., D. Schafer, and W.J. Mann, *[Aspirin sensitivity: long term follow-up after up to 3 years of adaptive desensitization using a maintenance dose of 100 mg of aspirin a day]*. Laryngo- Rhino- Otologie, 2002. **81**(10): p. 732-8.
30. Stevenson, D.D. and R.A. Simon, *Selection of patients for aspirin desensitization treatment*. Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2006. **118**(4): p. 801-4.
31. Berges-Gimeno, M.P. and D.D. Stevenson, *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced reactions and desensitization*. J Asthma, 2004. **41**(4): p. 375-84.
32. Stevenson, D.D., *Aspirin and NSAID sensitivity*. Immunol Allergy Clin North Am, 2004. **24**(3): p. 491-505, vii.
33. Hosemann, W., T. Kuhnel, and M. Pfeifer, *[Analgesic intolerance and nasal polyps]*. Laryngorhinootologie, 2000. **79**(1): p. 53-65.
34. Umemoto, J., et al., *Selective cyclooxygenase-2 inhibitor cross-reactivity in aspirin-exacerbated respiratory disease*. Allergy Asthma Proc, 2011. **32**(3): p. 259-61.
35. Settipane, R.A., et al., *Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects*. J Allergy Clin Immunol, 1995. **96**(4): p. 480-5.
36. Weberschock, T.B., et al., *Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): a systematic structured review of the literature*. Arch Dermatol Res, 2007. **299**(4): p. 169-75.
37. Vento, S.I., et al., *Nasal polyposis: clinical course during 20 years*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2000. **85**(3): p. 209-14.
38. Jantti-Alanko, S., E. Holopainen, and H. Malmberg, *Recurrence of nasal polyps after surgical treatment*. Rhinol Suppl, 1989. **8**: p. 59-64.



39. McFadden, E.A., et al., *Surgery for sinusitis and aspirin triad*. Laryngoscope, 1990. **100**(10 Pt 1): p. 1043-6.
40. McFadden, E.A., et al., *Surgical treatment of aspirin triad sinusitis*. Am J Rhinol, 1997. **11**(4): p. 263-70.
41. Kowalski, M.L., *Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different?* Thorax, 2000. **55 Suppl 2**: p. S84-6.
42. Kowalski, M.L., *Management of aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma syndrome: what role for aspirin desensitization?* Allergy Proc, 1992. **13**(4): p. 175-84.
43. Stevenson, D.D., *Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis*. Curr Allergy Asthma Rep, 2009. **9**(2): p. 155-63.
44. Arm, J.P., et al., *Airway responsiveness to histamine and leukotriene E4 in subjects with aspirin-induced asthma*. Am Rev Respir Dis, 1989. **140**(1): p. 148-53.
45. Klimek, L. and O. Pfaar, *Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease?* Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(4): p. 669-75.
46. Lee, R.U. and D.D. Stevenson, *Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management*. Allergy Asthma Immunol Res, 2011. **3**(1): p. 3-10.
47. Forer, B., et al., *Aspirin desensitization for ASA triad patients--prospective study of the rhinologist's perspective*. Rhinology, 2011. **49**(1): p. 95-9.
48. Ostertag, P. and M.F. Kramer, *[The sinobronchial syndrome. Assessment of the influence of the upper on the lower airway diseases]*. Laryngorhinootologie, 2003. **82**(6): p. 440-58; quiz 459-2.
49. Lund, V.J., *The effect of sinonasal surgery on asthma*. Allergy, 1999. **54 Suppl 57**: p. 141-5.
50. Ceylan, E., M. Gencer, and I. San, *Nasal polyps and the severity of asthma*. Respiriology, 2007. **12**(2): p. 272-6.
51. Liou, A., et al., *Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care*. Chest, 2003. **124**(5): p. 1781-8.
52. Lotvall, J., L. Ekerljung, and B. Lundback, *Multi-symptom asthma is closely related to nasal blockage, rhinorrhea and symptoms of chronic rhinosinusitis-evidence from the West Sweden Asthma Study*. Respir Res, 2010. **11**: p. 163.
53. Aazami, A., et al., *Rhinosinusitis predispose asthmatic patients to severe bronchial asthma*. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2009. **8**(4): p. 199-203.
54. Nizankowska-Mogilnicka, E., et al., *EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity*. Allergy, 2007. **62**(10): p. 1111-1118.
55. Thorn C., Klimek L., Hörmann K., Pfaar O., *Diagnostik des ASS-Intoleranz-Syndroms: Variabilität der Reaktionen nach oraler Provokation*. Allergo J, 2009. **2009(18)**: p. p. 43.
56. Schafer, D. and S. Maune, *Pathogenic Mechanisms and In Vitro Diagnosis of AERD*. J Allergy (Cairo), 2012. **2012**: p. 789232.
57. Chang, H.S., et al., *Diagnostic value of clinical parameters in the prediction of aspirin-exacerbated respiratory disease in asthma*. Allergy Asthma Immunol Res, 2011. **3**(4): p. 256-64.
58. Harvey, R., et al., *Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(3): p. CD006394.
59. Ulualp, S.O., B.M. Serman, and R.J. Toohill, *Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease*. Ear Nose Throat J, 1999. **78**(8): p. 604-6, 608, 613, passim.

60. Duthie, G.G. and A.D. Wood, *Natural salicylates: foods, functions and disease prevention*. Food Funct, 2011. **2**(9): p. 515-20.
61. Kirsche, H., et al., *Analgetikaintoleranz*. Allergo Journal, 2013. **22**(1): p. 33-44.
62. Martin, G.F., *Lessening the Misery of Nasal Polyps: Keeping this chronic disease under control*. Can Fam Physician, 1991. **37**: p. 1441-4.
63. Koffeman, A.R., et al., *High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study*. Br J Gen Pract, 2014. **64**(621): p. e191-8.
64. Fokkens, W.J., et al., *EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists*. Rhinology, 2012. **50**(1): p. 1-12.
65. Salib, R.J. and P.H. Howarth, *Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis*. Drug Saf, 2003. **26**(12): p. 863-93.
66. Bielory, L., et al., *Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. **96**(4): p. 514-25.
67. Skoner, D., *Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2002. **2**(1): p. 7-10.
68. Thomas, M., et al., *EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary*. Prim Care Respir J, 2008. **17**(2): p. 79-89.
69. Holopainen, E., et al., *Budesonide in the treatment of nasal polyposis*. Eur J Respir Dis Suppl, 1982. **122**: p. 221-8.
70. Mygind, N., et al., *Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol*. Clin Allergy, 1975. **5**(2): p. 159-64.
71. Deuschl, H. and B. Drettner, *Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol*. Rhinology, 1977. **15**(1): p. 17-23.
72. Xaubet, A., et al., *Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone*. Clin Exp Allergy, 1994. **24**(4): p. 307-17.
73. Mullol, J., et al., *Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps*. Thorax, 1995. **50**(3): p. 270-4.
74. Mullol, J., et al., *Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium*. Clin Exp Allergy, 1997. **27**(12): p. 1432-41.
75. Mullol, J., et al., *Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells*. Respir Med, 2000. **94**(5): p. 428-31.
76. Mullol, J., et al., *[Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]*. Med Clin (Barc), 1997. **109**(1): p. 6-11.
77. Roca-Ferrer, J., et al., *Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion*. Eur Respir J, 1997. **10**(7): p. 1489-95.

78. Xaubet, A., et al., *Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells*. Respir Med, 2001. **95**(5): p. 408-14.
79. Rowe-Jones, J.M., et al., *Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray*. Rhinology, 2005. **43**(1): p. 2-10.
80. Dingsor, G., et al., *Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study*. Rhinology, 1985. **23**(1): p. 49-58.
81. Hartwig, S., et al., *Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial)*. J Laryngol Otol, 1988. **102**(2): p. 148-51.
82. Rudmik, L., et al., *Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: A Meta-Analysis*. Laryngoscope, 2012. **122**(7): p. 1431-7.
83. Benitez, P., et al., *A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps*. Laryngoscope, 2006. **116**(5): p. 770-5.
84. Hissaria, P., et al., *Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures*. J Allergy Clin Immunol, 2006. **118**(1): p. 128-33.
85. Cave, A., P. Arlett, and E. Lee, *Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects*. Pharmacol Ther, 1999. **83**(3): p. 153-79.
86. Hopkins, C., et al., *Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis*. Laryngoscope, 2009. **119**(12): p. 2459-65.
87. Chester, A.C., J.L. Antisdell, and R. Sindwani, *Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2009. **140**(5): p. 633-9.
88. Alobid, I., et al., *Nasal polyposis and its impact on quality of life: comparison between the effects of medical and surgical treatments*. Allergy, 2005. **60**(4): p. 452-8.
89. Awad, O.G., et al., *Sinonasal outcomes after endoscopic sinus surgery in asthmatic patients with nasal polyps: a difference between aspirin-tolerant and aspirin-induced asthma?* Laryngoscope, 2008. **118**(7): p. 1282-6.
90. Amar, Y.G., S. Frenkiel, and S.E. Sobol, *Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad*. J Otolaryngol, 2000. **29**(1): p. 7-12.
91. Fahrenholz, J.M., *Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease*. Clin Rev Allergy Immunol, 2003. **24**(2): p. 113-24.
92. Stammberger, H. and W. Posawetz, *Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1990. **247**(2): p. 63-76.
93. McCaffrey, T.V., *Functional endoscopic sinus surgery: an overview*. Mayo Clin Proc, 1993. **68**(6): p. 571-7.
94. Batra, P.S., et al., *Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma*. Laryngoscope, 2003. **113**(10): p. 1703-6.
95. Gore, M.R., et al., *Beyond the "central sinus": radiographic findings in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery*. Int Forum Allergy Rhinol, 2013. **3**(2): p. 139-46.

96. Dalgorf, D.M. and R.J. Harvey, *Chapter 1: Sinonasal anatomy and function*. Am J Rhinol Allergy, 2013. **27 Suppl 1**: p. 3-6.
97. Berges-Gimeno, M.P., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, *Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003. **90**(3): p. 338-41.
98. Zeiss, C.R. and R.F. Lockey, *Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1976. **57**(5): p. 440-8.
99. Stevenson, D.D., R.A. Simon, and D.A. Mathison, *Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges*. J Allergy Clin Immunol, 1980. **66**(1): p. 82-8.
100. Kowalski, M.L., et al., *Clinical efficacy of aspirin in "desensitised" aspirin-sensitive asthmatics*. Eur J Respir Dis, 1986. **69**(4): p. 219-25.
101. Stuck, B.A., et al., *[Rhinosinusitis guidelines--unabridged version: S2 guidelines from the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery]*. Hno, 2012. **60**(2): p. 141-62.
102. Kirsche, H. and L. Klimek, *[ASA-intolerance syndrome and persistent rhinosinusitis : Differential diagnosis and treatment]*. Hno, 2015. **63**(5): p. 357-63.
103. Spies, J.W., et al., *The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)*. Braz J Otorhinolaryngol, 2016. **82**(3): p. 263-8.
104. Gosepath, J., et al., *Individual monitoring of aspirin desensitization*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **127**(3): p. 316-21.
105. Stevenson, D.D., et al., *Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes*. J Allergy Clin Immunol, 1996. **98**(4): p. 751-8.
106. Rozsasi, A., et al., *Long-term treatment with aspirin desensitization: a prospective clinical trial comparing 100 and 300 mg aspirin daily*. Allergy, 2008. **63**(9): p. 1228-34.
107. Sweet, J.M., et al., *Long-term effects of aspirin desensitization--treatment for aspirin-sensitive rhinosinusitis-asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1990. **85**(1 Pt 1): p. 59-65.
108. Schapowal, A.G., H.U. Simon, and M. Schmitz-Schumann, *Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis*. Acta Otorhinolaryngol Belg, 1995. **49**(3): p. 235-50.
109. Chiu, J.T., *Improvement in aspirin-sensitive asthmatic subjects after rapid aspirin desensitization and aspirin maintenance (ADAM) treatment*. J Allergy Clin Immunol, 1983. **71**(6): p. 560-7.
110. Lee, J.Y., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, *Selection of aspirin dosages for aspirin desensitization treatment in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease*. J Allergy Clin Immunol, 2007. **119**(1): p. 157-64.
111. Berges-Gimeno, M.P., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, *Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease*. J Allergy Clin Immunol, 2003. **111**(1): p. 180-6.
112. Nishioka, G.J., et al., *Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **110**(6): p. 494-500.
113. Stevenson, D.D., *Aspirin desensitization in patients with AERD*. Clin Rev Allergy Immunol, 2003. **24**(2): p. 159-68.
114. Mardiney, M. and L. Borish, *Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad*. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery, 2001. **127**(10): p. 1287.

115. Meltzer, E.O., et al., *Treatment of congestion in upper respiratory diseases*. Int J Gen Med, 2010. **3**: p. 69-91.
116. Ferreri, N.R., et al., *Release of leukotrienes, prostaglandins, and histamine into nasal secretions of aspirin-sensitive asthmatics during reaction to aspirin*. Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(4): p. 847-54.
117. Daffern, P.J., et al., *Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses*. The Journal of allergy and clinical immunology, 1999. **104**(3): p. 559-564.
118. Ragab, S., et al., *An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma*. Clin Exp Allergy, 2001. **31**(9): p. 1385-91.
119. Kieff, D.A. and N.Y. Busaba, *Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2005. **114**(12): p. 941-5.
120. Dahlen, S.E., et al., *Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(1): p. 9-14.
121. Schaper, C., et al., *Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis*. J Investig Allergol Clin Immunol, 2011. **21**(1): p. 51-8.
122. Paggiaro, P. and E. Bacci, *Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy*. Ther Adv Chronic Dis, 2011. **2**(1): p. 47-58.
123. Hwang, P.H., R.J. Woo, and K.J. Fong, *Intranasal deposition of nebulized saline: a radionuclide distribution study*. Am J Rhinol, 2006. **20**(3): p. 255-61.
124. Hauptman, G. and M.W. Ryan, *The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients*. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2007. **137**(5): p. 815-821.
125. Palmer, K.N., *Reduction of sputum viscosity by a water aerosol in chronic bronchitis*. Lancet, 1960. **1**(7115): p. 91.
126. Georgitis, J.W., *Nasal hyperthermia and simple irrigation for perennial rhinitis. Changes in inflammatory mediators*. Chest, 1994. **106**(5): p. 1487-92.
127. Freeman, S.R., et al., *A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery*. Clin Otolaryngol, 2008. **33**(5): p. 462-5.
128. Pynnonen, M.A., et al., *Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **133**(11): p. 1115-20.
129. Thamboo, A., et al., *Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis*. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **40**(3): p. 238-43.
130. Bateman, E.D., et al., *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary*. Eur Respir J, 2008. **31**(1): p. 143-78.
131. Kramer, M.F., et al., *In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation*. Clin Exp Allergy, 2004. **34**(7): p. 1086-92.
132. Loutsios, C., et al., *Biomarkers of eosinophilic inflammation in asthma*. Expert Rev Respir Med, 2014. **8**(2): p. 143-50.
133. Vitte, J., *Human mast cell tryptase in biology and medicine*. Mol Immunol, 2015. **63**(1): p. 18-24.
134. Criece, C.P., et al., *[Recommendations on spirometry by Deutsche Atemwegsliga]*. Pneumologie, 2006. **60**(9): p. 576-84.
135. Stuck, B.A., L. Klimek, and K. Hormann, *[Evaluating lung function in ENT general practice]*. HNO, 2000. **48**(11): p. 858-66.

136. Clement, P.A. and F. Gordts, *Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry*. Rhinology, 2005. **43**(3): p. 169-79.
137. de Paula Santos, R., et al., *Pre and post functional endoscopic sinus surgery nasal cavity volume assessment by acoustic rhinometry*. Braz J Otorhinolaryngol, 2006. **72**(4): p. 549-53.
138. Juniper, E.F., et al., *Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*. Clin Exp Allergy, 2000. **30**(1): p. 132-40.
139. Small, C.B., et al., *Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis*. J Allergy Clin Immunol, 2005. **116**(6): p. 1275-81.
140. Larsen, K., *The clinical relationship of nasal polyps to asthma*. Allergy Asthma Proc, 1996. **17**(5): p. 243-9.
141. Kowalski, M.L., et al., *Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity*. Allergy, 2002. **57**(6): p. 493-500.
142. Batra, P.S., L. Tong, and M.J. Citardi, *Analysis of comorbidities and objective parameters in refractory chronic rhinosinusitis*. Laryngoscope, 2013. **123 Suppl 7**: p. S1-11.
143. Holmberg, K., et al., *Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997. **78**(3): p. 270-6.
144. Johns, C.B. and T.M. Laidlaw, *Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease*. Am J Rhinol Allergy, 2014. **28**(4): p. 287-9.
145. Bochenek, G., E. Nizankowska, and A. Szczeklik, *The atopy trait in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. Allergy, 1996. **51**(1): p. 16-23.
146. Berges-Gimeno, M.P., R.A. Simon, and D.D. Stevenson, *The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002. **89**(5): p. 474-8.
147. Ott, H., et al., *Total serum IgE as a parameter to differentiate between intrinsic and extrinsic atopic dermatitis in children*. Acta Derm Venereol, 2009. **89**(3): p. 257-61.
148. Schiavino, D., et al., *The aspirin disease*. Thorax, 2000. **55 Suppl 2**: p. S66-9.
149. Kowalski, M.L., et al., *Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients*. Clin Exp Allergy, 1996. **26**(7): p. 807-14.
150. Nasser, S., et al., *Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects*. Thorax, 1996. **51**(1): p. 64-70.
151. Fischer, A.R., et al., *Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1994. **94**(6 Pt 1): p. 1046-56.
152. Kowalski, M.L., et al., *Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine*. Allergy, 2005. **60**(1): p. 80-5.
153. Kramer, M.F. and G. Rasp, *Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5*. Allergy, 1999. **54**(7): p. 669-80.
154. Jankowski, R., *Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis*. Acta Otolaryngol, 1996. **116**(2): p. 160-3.
155. Hamilos, D.L., et al., *GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP)*. Clin Exp Allergy, 1998. **28**(9): p. 1145-52.

156. Varga, E.M., et al., *Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis*. Eur Respir J, 1999. **14**(3): p. 610-5.
157. Pods, R., et al., *RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad*. Allergy, 2003. **58**(11): p. 1165-70.
158. Bachert, C., et al., *Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation*. J Allergy Clin Immunol, 2001. **107**(4): p. 607-14.
159. Pawliczak, R., A. Lewandowska-Polak, and M.L. Kowalski, *Pathogenesis of nasal polyps: an update*. Curr Allergy Asthma Rep, 2005. **5**(6): p. 463-71.
160. Scadding, G., et al., *Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper*. Clin Transl Allergy, 2011. **1**(1): p. 2.
161. Gosepath, J., T. Pogodsky, and W.J. Mann, *Characteristics of recurrent chronic rhinosinusitis after previous surgical therapy*. Acta Otolaryngol, 2008. **128**(7): p. 778-84.
162. Bhattacharyya, N., *Symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(3): p. 329-33.
163. Smith, T.L., et al., *Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis*. Laryngoscope, 2005. **115**(12): p. 2199-205.
164. Numminen, J., P. Dastidar, and M. Rautiainen, *Influence of sinus surgery in rhinometric measurements*. J Otolaryngol, 2004. **33**(2): p. 98-103.
165. Sipila, J., J. Antila, and J. Suonpaa, *Pre- and postoperative evaluation of patients with nasal obstruction undergoing endoscopic sinus surgery*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1996. **253**(4-5): p. 237-9.
166. Ogata, N., Y. Darby, and G. Scadding, *Intranasal lysine-aspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma*. J Laryngol Otol, 2007. **121**(12): p. 1156-60.
167. Hopkins, C., et al., *The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?* Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **137**(4): p. 555-61.
168. Chung, J.H., et al., *Altered Quality of Life and Psychological Health (SCL-90-R) in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2015. **124**(8): p. 663-70.
169. Greguric, T., et al., *Differences in the Sino-Nasal Outcome Test 22 and visual analog scale symptom scores in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps*. Am J Rhinol Allergy, 2016. **30**(2): p. 107-12.
170. Miwa, T., et al., *Impact of olfactory impairment on quality of life and disability*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2001. **127**(5): p. 497-503.
171. Smeets, M.A., et al., *Sense of smell disorder and health-related quality of life*. Rehabil Psychol, 2009. **54**(4): p. 404-12.
172. Katotomichelakis, M., et al., *Allergic rhinitis and aspirin-exacerbated respiratory disease as predictors of the olfactory outcome after endoscopic sinus surgery*. Am J Rhinol Allergy, 2009. **23**(3): p. 348-53.
173. McMains, K.C. and S.E. Kountakis, *Medical and surgical considerations in patients with Samter's triad*. American Journal of Rhinology, 2006. **20**(6): p. 573-6.
174. van Camp, C. and P.A. Clement, *Results of oral steroid treatment in nasal polyposis*. Rhinology, 1994. **32**(1): p. 5-9.
175. Piromchai, P., et al., *Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options*. Int J Gen Med, 2013. **6**: p. 453-64.

176. Bousquet, J., et al., *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs*. J Allergy Clin Immunol, 2012. **130**(5): p. 1049-62.
177. Stjarne, P., et al., *A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2006. **132**(2): p. 179-85.
178. Reiss, M., *Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2009: Springer. 1171.
179. Minshall, E., et al., *Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1998. **118**(5): p. 648-54.
180. Marquette, C.H., et al., *Long-term prognosis of near-fatal asthma. A 6-year follow-up study of 145 asthmatic patients who underwent mechanical ventilation for a near-fatal attack of asthma*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(1): p. 76-81.
181. Scadding, G.K., et al., *BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis*. Clin Exp Allergy, 2008. **38**(2): p. 260-75.
182. Wei, C.C. and D.W. Kennedy, *Mometasone implant for chronic rhinosinusitis*. Med Devices (Auckl), 2012. **5**: p. 75-80.
183. Wallace, D.V., et al., *The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter*. J Allergy Clin Immunol, 2008. **122**(2 Suppl): p. S1-84.
184. Wang, Y.H., et al., *Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2009. **73**(12): p. 1696-701.
185. Rabago, D., et al., *Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial*. J Fam Pract, 2002. **51**(12): p. 1049-55.
186. Deal, R.T. and S.E. Kountakis, *Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: symptoms and surgical outcomes*. Laryngoscope, 2004. **114**(11): p. 1932-5.
187. Rizk, H., *Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **19**(3): p. 210-7.
188. Patriarca, G., et al., *Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis*. Ann Allergy, 1991. **67**(6): p. 588-92.
189. Nucera, E., et al., *Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies*. Thorax, 2000. **55** Suppl 2: p. S75-8.
190. Parikh, A.A. and G.K. Scadding, *Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial*. Laryngoscope, 2005. **115**(8): p. 1385-90.
191. Nasser, S.M., et al., *The effect of aspirin desensitization on urinary leukotriene E4 concentrations in aspirin-sensitive asthma*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(5): p. 1326-30.
192. Pfaar, O. and L. Klimek, *Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements*. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology, 2006. **6**(3): p. 161-6.
193. Schlumberger, H.D., *Pseudo-allergic reactions to drugs and chemicals*. Ann Allergy, 1983. **51**(2 Pt 2): p. 317-24.
194. Sousa, A.R., et al., *Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis*. N Engl J Med, 2002. **347**(19): p. 1493-9.
195. Muhlmeier, G., R. Hausch, and H. Maier, *[Adaptive desensitization for acetylsalicylic acid hypersensitivity: A success story?]*. Hno, 2015. **63**(10): p. 707-14.
196. Ferguson, B.J., B.A. Otto, and H. Pant, *When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis*. Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(4): p. 719-32.



197. Simon, R.A., K.M. Dazy, and J.D. Waldram, *Update on aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)*. Curr Allergy Asthma Rep, 2015. **15**(3): p. 508.
198. Castells, M., *Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications*. Immunol Allergy Clin North Am, 2009. **29**(3): p. 585-606.
199. Kamani, T. and A. Sama, *Management of nasal polyps in 'aspirin sensitive asthma' triad*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **19**(1): p. 6-10.
200. Fruth, K., et al., *Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease*. Allergy, 2013. **68**(5): p. 659-65.
201. Esmailzadeh, H., et al., *Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial*. Clin Immunol, 2015. **160**(2): p. 349-57.
202. Marney, S.R., Jr., *Pathophysiology of reactive airway disease and sinusitis*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1996. **105**(2): p. 98-100.
203. Palmer, J.N., et al., *Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis*. Am J Rhinol, 2001. **15**(1): p. 49-53.
204. Senior, B.A., et al., *Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **121**(1): p. 66-8.
205. Nakamura, H., et al., *Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients*. Acta Otolaryngol, 1999. **119**(5): p. 592-8.
206. Loehrl, T.A., et al., *Long-term asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin triad patients*. Am J Otolaryngol, 2006. **27**(3): p. 154-60.
207. Picado, C., et al., *Aspirin-intolerance as a precipitating factor of life-threatening attacks of asthma requiring mechanical ventilation*. Eur Respir J, 1989. **2**(2): p. 127-9.
208. Goldstein, M.F., et al., *Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **125**(3): p. 314-9.
209. Dinis, P.B. and A. Gomes, *Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery?* Am J Rhinol, 1997. **11**(6): p. 421-8.
210. Havel, M., et al., *Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2013. **270**(2): p. 571-8.
211. Palikhe, N.S., et al., *IL-13 Gene Polymorphisms are Associated With Rhinosinusitis and Eosinophilic Inflammation in Aspirin Intolerant Asthma*. Allergy Asthma Immunol Res, 2010. **2**(2): p. 134-40.
212. Dahlen, B., et al., *Plasma acetylsalicylic acid and salicylic acid levels during aspirin provocation in aspirin-sensitive subjects*. Allergy, 1994. **49**(1): p. 43-9.
213. Harvey, R.J., et al., *Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **139**(1): p. 137-42.
214. Newman, S.P., G.R. Pitcairn, and R.N. Dalby, *Drug delivery to the nasal cavity: in vitro and in vivo assessment*. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2004. **21**(1): p. 21-66.
215. Ling, F.T. and S.E. Kountakis, *Important clinical symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis*. Laryngoscope, 2007. **117**(6): p. 1090-3.
216. Rombaux, P., et al., *Olfaction in Chronic Rhinosinusitis*. Curr Allergy Asthma Rep, 2016. **16**(5): p. 41.
217. Asad, S.I., et al., *Effect of aspirin in "aspirin sensitive" patients*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984. **288**(6419): p. 745-748.

## Literaturverzeichnis

218. Baumann, I., et al., *Impact of gender, age, and comorbidities on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis*. Rhinology, 2007. **45**(4): p. 268-72.
219. Morales, D.R., et al., *Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials*. J Allergy Clin Immunol, 2014. **134**(1): p. 40-5.
220. Atzori, L., et al., *Adverse cutaneous reactions to selective cyclooxygenase 2 inhibitors: experience of an Italian drug-surveillance center*. J Cutan Med Surg, 2006. **10**(1): p. 31-5.
221. Manes, R.P., L. Tong, and P.S. Batra, *Prospective evaluation of aerosol delivery by a powered nasal nebulizer in the cadaver model*. Int Forum Allergy Rhinol, 2011. **1**(5): p. 366-71.

## 7 Anhang

### 7.1 Lebensqualitätsfragebogen

#### Fragebogen zur Trias Aspirin-Intoleranz, Nasenpolypen und Asthma bronchiale

Name:

Datum:

Geburtsdatum:

Adresse:

#### I. Allgemeine Fragen

Besteht bei Ihnen eine Aspirin-Unverträglichkeit? ☐ ja ☐ nein ☐ weiß nicht

Wenn ja, wie äußert sie sich? (Atemnot, Fließschnupfen, Schwellungen etc.) \_\_\_\_\_

Besteht bei Ihnen ein Asthma bronchiale? ☐ ja ☐ nein

Sind bei Ihnen Nasenpolypen festgestellt worden? ☐ ja ☐ nein

Wie viele Nasennebenhöhlen-OPs wurden bei Ihnen bereits vorgenommen? ☐ Bitte Anzahl eintragen

Wann und wo war die letzte Nasennebenhöhlen-OP? \_\_\_\_\_

Erfolgte nach der/den Operation(en) eine konsequente Therapie mit topischen Steroiden (cortisonhaltiges Nasenspray)? Wenn ja, über welchen Zeitraum? ☐ ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ ☐ nein

Erfolgte bei Ihnen eine Therapie gegen Aspirin-Unverträglichkeit (sogenannte adaptive Desaktivierung)? Wenn ja, wann und wo? ☐ ja \_\_\_\_\_ ☐ nein

Erfolgte ein Abbruch dieser Therapie? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, aus welchen Gründen? \_\_\_\_\_

Wie hoch ist Ihre tägliche Aspirin-Erhaltungsdosis? \_\_\_\_\_ mg/Tag

#### II. Fragen zur Lebensqualität hinsichtlich Ihrer nasalen Beschwerden

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit den Auswirkungen Ihrer Erkrankung auf Ihren Alltag. Bitte beurteilen Sie Ihre Beschwerden/Einschränkungen im Alltag hinsichtlich ihres Auftretens in den letzten 2 Wochen. Benutzen Sie bitte folgende Skala zur Beurteilung des Grades Ihrer Beeinträchtigung:

- 1 = keine Beeinträchtigung**  
**2 = leichte Beeinträchtigung**  
**3 = deutliche Beeinträchtigung**  
**4 = extreme Beeinträchtigung**

#### Nasale Symptome

Wie stark wurden Sie von den folgenden nasalen Symptomen beeinträchtigt?

	1	2	3	4
1. Verstopfte Nase	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Nasenlaufen (wässrig)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Schleimige/eitrige Sekretion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Niesen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Kopfschmerzen

Falls Sie durch Ihre nasalen Beschwerden unter Kopfschmerzen leiden, geben Sie bitte an, wie stark Sie durch die folgenden Kopfschmerzformen beeinträchtigt wurden.

	1	2	3	4
5. frontale Kopfschmerzen (Stirn)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Druck hinter den Augen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Halb-Seiten-Kopfschmerz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Verstärkung der Kopfschmerzen beim Vorbeugen des Kopfes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Schlaf

Wie stark wurden Sie durch folgende Schlafprobleme infolge Ihrer nasalen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
9. Mangel an erholsamen Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. häufiges nächtliches Aufwachen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Schnarchen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Mundtrockenheit nachts bzw. am Morgen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Allgemeine Symptome

Wie stark wurden Sie durch die folgenden Symptome infolge Ihrer nasalen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
13. Geschmacksstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Riechstörung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Halsschmerzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Ohrenschmerzen/Ohrdruck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Für die nächste Frage benutzen Sie bitte folgende Skala zur Beurteilung des Grades Ihrer Beeinträchtigung:

- 1 = gar nicht**  
**2 = wenig**  
**3 = häufig**  
**4 = permanent**

## Emotionale Symptome

Wie oft wurden Sie von den folgenden Emotionen infolge Ihrer nasalen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
17. Frustration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Reizbarkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Allgemeine Befindlichkeit

Bitte markieren Sie mit einer senkrechten Linie wie Sie sich bezogen auf Ihre nasalen Beschwerden derzeit fühlen. Die angegebene horizontale Linie von „sehr gut“ (links) bis „sehr schlecht“ (rechts) soll Ihnen helfen, Ihre Situation einzuschätzen.

sehr gut |-----| sehr schlecht

### III. Fragen zur Lebensqualität hinsichtlich Ihrer asthmatischen Beschwerden

Die folgenden Fragen beschäftigen sich mit den Auswirkungen Ihrer Erkrankung auf Ihren Alltag. Bitte beurteilen Sie Ihre Beschwerden/Einschränkungen im Alltag hinsichtlich ihres Auftretens in den letzten 2 Wochen. Benutzen Sie bitte folgende Skala zur Beurteilung des Grades Ihrer Beeinträchtigung:

- 1 = keine Beeinträchtigung**  
**2 = leichte Beeinträchtigung**  
**3 = deutliche Beeinträchtigung**  
**4 = extreme Beeinträchtigung**

#### Asthmatische Symptome

Wie stark wurden Sie von den folgenden asthmatischen Symptomen beeinträchtigt?

	1	2	3	4
1. Kurzatmigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Gefühl der Brustenge	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. anfallsweise auftretende Atemnot	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Hustenreiz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

#### Schlaf

Wie stark wurden Sie durch folgende Schlafprobleme infolge Ihrer asthmatischen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
5. Mangel an erholsamen Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. häufiges nächtliches Aufwachen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. nächtliche Atemnot	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

#### Umwelt

Wie stark wurden Sie durch folgende Umwelteinflüsse infolge Ihrer asthmatischen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
8. Zigarettenrauch	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Staubbelastung in der Umgebung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Für die nächste Frage benutzen Sie bitte folgende Skala zur Beurteilung des Grades Ihrer Beeinträchtigung:

- 1 = gar nicht**  
**2 = wenig**  
**3 = häufig**  
**4 = permanent**

#### Emotionale Symptome

Wie oft wurden Sie von den folgenden Emotionen infolge Ihrer asthmatischen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
10. Frustration	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Reizbarkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Traurigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## Allgemeine Befindlichkeit

Bitte markieren Sie mit einer senkrechten Linie wie Sie sich bezogen auf Ihre asthmatischen Beschwerden derzeit fühlen. Die angegebene horizontale Linie von „sehr gut“ (links) bis „sehr schlecht“ (rechts) soll Ihnen helfen, Ihre Situation einzuschätzen.

sehr gut |-----| sehr schlecht

## IV. Fragen zu Ihrer Lebensqualität in Bezug auf Ernährung und praktische Probleme

Bitte beurteilen Sie Ihre Beschwerden/Einschränkungen hinsichtlich ihres Auftretens in den letzten 2 Wochen. Benutzen Sie bitte folgende Skala zur Beurteilung des Grades Ihrer Beeinträchtigung:

- 1 = keine Beeinträchtigung
- 2 = leichte Beeinträchtigung
- 3 = deutliche Beeinträchtigung
- 4 = extreme Beeinträchtigung

### Praktische Probleme

Wie stark wurden Sie durch jedes der folgenden praktischen Probleme infolge Ihrer nasalen/asthmatischen Beschwerden beeinträchtigt?

	1	2	3	4
1. Gebrauch von Taschentüchern	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. wiederholtes Schneuzen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Gebrauch nasaler Medikamente (Sprays etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Gebrauch von Asthmamedikamenten (Sprays etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Ernährung

Wie stark wurden Sie durch jedes der folgenden Symptome infolge des Genusses salizylathaltiger Lebensmittel (Alkohol, Käse, Zitrusfrüchte etc.) beeinträchtigt?

	1	2	3	4
5. Brennen/Juckreiz	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Nasenlaufen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Schwellungen (im Mund/Augenbereich)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Augentränen/Augenrötung	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

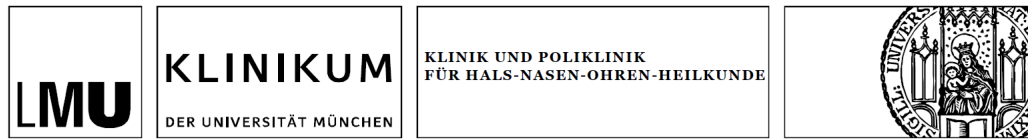
Liebe Patientin, lieber Patient,

bei Ihnen wurden wiederholt Nasenpolypen mit/ohne Asthma bronchiale und/oder Aspirinintoleranz festgestellt. Im Interesse einer möglichst genauen Verlaufs- und Therapiekontrolle nach adaptiver Desaktivierung (Desensibilisierung auf Aspirin) bitten wir Sie, diesen speziell für die Aspirinintoleranz entwickelten Fragebogen auszufüllen. Dieser Fragebogen wird Ihnen vor und zu den Nachuntersuchungen nach adaptiver Desaktivierung ausgehändigt. Mit Ihrer Unterschrift erklären Sie sich mit der Speicherung der erhobenen Daten aus den Fragebögen einverstanden. Darüber hinaus erklären Sie sich einverstanden, dass die Daten in anonymisierter Form für wissenschaftliche Auswertungen verwendet werden. Die Teilnahme an diesen wissenschaftlichen Auswertungen ist freiwillig. Sie können davon Abstand nehmen, ohne dass Ihnen Nachteile hinsichtlich der medizinischen Behandlung entstehen.

Datum:

Unterschrift:

## 7.2 Aufklärungsbogen



Klinikum der Universität München · Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ·  
Marchionistr. 15 · 81377 München

PATIENTENNETIKETT:

In Kooperation mit:

Institut und Poliklinik für  
Arbeits- Sozial- und Umwelt-  
Medizin der LMU

Medizinischen Klinik  
Abteilung für Pneumologie  
der LMU

Prof. Dr. med. A. Leunig  
Oberarzt

PD Dr. med. M. Kramer  
Oberarzt, Leiter der Allergologie

Telefon +49 (0)89 7095 - 38 92  
Telefax +49 (0)89 7095 - 68 92  
Matthias.Kramer@med.uni-muenchen.de  
<http://hno.klinikum.uni-muenchen.de>



### Patienteninformation und Einverständniserklärung

#### 1. Adaptive Desaktivierung bei Patienten mit Analgetika-Asthma-Syndrom

Liebe Patientin, lieber Patient,

Sie sind am Analgetika-Asthma-Syndrom (Widal-Trias) erkrankt, d.h. Sie leiden unter rezidivierend auftretenden, operationspflichtigen **Nasenpolypen**, unter einem **Asthma bronchiale** sowie einer **Schmerzmittelunverträglichkeit gegenüber Schmerzmittel der Substanzklasse „Nicht-Steroidale Anti-Rheumatika (NSAR)“** (z.B. Atemnot, Augentränen und -jucken bzw. Nasenjucken und -laufen nach Einnahme von Aspirin®, Voltaren® oder ähnlichen Schmerzmitteln). Aufgrund dessen soll bei Ihnen die **adaptive Desaktivierung (Aspirin®-Gewöhnung)** erfolgen. Vor der Therapie wird der Arzt/Ärztin mit Ihnen über die Notwendigkeit, Möglichkeit und Durchführung sowie Kontraindikationen und Nebenwirkungen der Therapie sprechen. Sie müssen die typischen Risiken und Folgen der geplanten Maßnahme kennen, damit Sie Sich entscheiden und in die Therapie einwilligen können. Dieser Aufklärungsbogen soll helfen, das Gespräch vorzubereiten und die wichtigsten Punkte zu dokumentieren.

#### WANN IST EINE ADAPTIVE DESAKTIVIERUNG NOTIG?

Die adaptive Desaktivierung kann sinnvoll sein, wenn sich die immer wiederkehrenden Nasenpolypen weder medikamentös (d.h. mit Kortisongaben in Form von Nasenspray oder in Tablettenform) noch operativ kontrollieren lassen. Im Rahmen der Therapie erfolgt die tägliche Einnahme von **500 mg Acetylsalicylsäure (Aspirin®)**; es handelt sich um eine **Dauertherapie**. Die Dosierung kann individuell, nach Rücksprache mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt und in Abhängigkeit vom klinischen Befund, im Verlauf reduziert und ein Auslassversuch unternommen werden. Sollte es unter der reduzierten Dosis/nach Therapieabbruch zu einem Polypenrezidiv kommen erfolgt eine erneute Dosissteigerung.

---

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des öffentlichen Rechts

Leiter der Klinik:  
öffentl. Verkehr:

Prof. Dr. med. A. Berghaus  
U6, 56, 266, 269 oder N41 bis Haltestelle Klinikum Großhadern

**WIE ERFOLGT EINE ADAPTIVE DESAKTIVIERUNG?**

Die Therapieeinstellung erfolgt unter **stationären Bedingungen** unter fachärztlicher Betreuung durch die Kollegen der **Medizinischen Klinik, Pneumologie, Campus Innenstadt**. Nachdem bei Ihnen eine **inhalative Provokation** mit Aspirin®-Lösung durchgeführt, das Krankheitsbild somit bestätigt und die individuelle Schwellendosis ermittelt wurde, werden Ihnen zweimal täglich (ca. 8:00 Uhr und ca. 14:00 Uhr) Aspirin®-Tabletten in steigender Dosierung unter **Kontrolle Ihrer Lungenfunktion** verabreicht. Vertragen Sie alle Dosissteigerungen gut, umfasst die stationäre Steigerungsphase **10 Tage** und Sie werden dann mit der **Erhaltungsdosis von 500mg Aspirin®/Tag** entlassen. Sie sind nun erfolgreich an Aspirin® gewöhnt worden – es hat sich eine **nicht-dauerhafte Toleranz gegenüber Schmerzmitteln der Substanzklasse „Nicht-Steroidale Anti-Rheumatika (NSAR)“** ausgebildet. Die Toleranz wird durch die tägliche Einnahme von 500mg Aspirin®/Tag für ca. 48 Stunden aufrecht erhalten. Sollten Sie die Einnahme vergessen haben, so kommt es zum **Toleranzverlust**. Die selbstständige Einnahme kann nun wieder zu schwerwiegenden Intoleranzreaktionen führen – eine erneute stationäre Gewöhnung wird erforderlich.

**WELCHE RISIKEN BESTEHEN WÄHREND DER STATIONÄREN AUFSÄTTIGUNGSPHASE?**

Vertragen Sie die Steigerung nicht gut, verweilen die behandelnden Ärzte solange auf der letzten Dosierungsstufe, bis Sie diese vertragen. Erst dann erfolgt eine erneute Dosiserhöhung.

Zeichen der Unverträglichkeit können sein:

**Heuschnupfensymptome, Atemnot (Asthma bronchiale), Nesselsucht (Urticaria), Schwellung und Ödem vor allem im Gesichtsbereich (Quincke-Ödem), schwere Unverträglichkeits-/allergische Reaktionen mit lebensbedrohlichem Kreislaufversagen (Schock), Herz- und Atemstörungen und Krämpfen.** Eine intensivmedizinische Behandlung kann dann notwendig werden und es kann zu bleibenden Schäden durch mangelnde Organdurchblutung kommen.

*Sollte es zu Unverträglichkeitssymptomen kommen, werden diese je nach Schwere medikamentös behandelt (z.B. Inhalationen, intravenöse Kortisongabe, zusätzliche Infusionen ...).*

**WELCHE RISIKEN/NEBENWIRKUNGEN ENTSTEHEN DURCH DIE ASPIRIN®-DAUERTHERAPIE?**

Nebenwirkungen einer dauerhaften Aspirineinnahme können sein:

Erythema (Hautrötung) und Urtikaria (Nesselsucht), schwere Hautreaktionen bis zum Erythema exsudativum multiforme, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Tinnitus (Ohrton), Sehstörungen oder Somnolenz (Eintrübung), gastrointestinale Beschwerden wie Magenschmerzen, Mikroblutungen, Magenblutungen und Magenulzerationen (Geschwüre), Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle. Des weiteren Leberfunktionsstörungen, Hypoglykämie (Unterzuckerung), Blutdruckabfall bis hin zum Schock, Bronchospasmus, Analgetikaasthma, Eisenmangelanämie, Thrombozytopenie (Verminderung Blutplättchen), Agranulozytose, Panzytopenie, aplastische Anämie, Nierenfunktionsstörungen, Störungen des Säure-Basen-Haushaltes, Natrium- und Wasserretention (Ödeme), Verminderung der Harnsäureausscheidung (Die Auslösung eines Gichtanfalls bei hierfür gefährdeten Patienten ist unter Umständen möglich.).



**OFF-LABEL-USE (EINNAHME AUßERHALB DER OFFIZIELL ZULÄSSIGEN DOSIERUNG)**

Aspirin ist für den Einsatz bei Bedarf bzw. als Dauermedikation bei niedriger Dosierung (100 mg pro Tag) zugelassen. Die dauerhafte Gabe von Aspirin mit höherer Dosierung (300-500 mg pro Tag) ist wissenschaftlich nicht untersucht und offiziell nicht zugelassen. Die adaptive Desaktivierung mit höherer Aspirindosierung ist jedoch eine seit Jahren etablierte Therapiemethode. Sie erfolgt unter strenger ärztlicher Überwachung, so dass Nebenwirkungen rechtzeitig erkannt und behandelt werden können.

**EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR ADAPTIVEN DESAKTIVIERUNG:**

Über die geplante Therapie (Gewöhnung an Aspirin®) sowie Off-Label-Use (Einnahme von Aspirin außerhalb der offiziell zulässigen Dosierung) wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/ Herrn Dr. .... ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtigen Fragen über die Notwendigkeit, Art und Bedeutung der Therapie sowie über Risiken und mögliche Komplikationen stellen. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die adaptive Desaktivierung (Aspirin®-Gewöhnung) ein. Ich bin mit der Erfassung, Auswertung und Wiedergabe der persönlichen Daten unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes auch mittels elektronischer Datenverarbeitung (EDV)

☐ einverstanden

☐ nicht einverstanden.

**Ärztliche Anmerkung zum Aufklärungsgespräch:**

---

---

---

---

---

Ort/Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

## **2. Erfassung und Verlaufsbeobachtung von in-vitro Parametern, Atembiomarkern sowie der Lebensqualität**

### **Liebe Patientin, lieber Patient,**

um das Krankheitsbild des Analgetika-Asthma-Syndrom besser zu verstehen und genauer zu erforschen, möchten wir im Rahmen der o.g. adaptiven Desaktivierung verschiedene in-vitro-Parameter, Atembiomarker und die Lebensqualität im Verlauf der Therapie messen. Ziel ist es, den Einfluss der Therapie auf die genannten Faktoren zu bewerten.

Folgende Untersuchungen sind VOR Therapiebeginn und für eine eventuell anstehende Nasennebenhöhlenoperation notwendig:

1. HNO-ärztliche Untersuchung und Anamnese
2. Allergologische Abklärung (Gewinnung von Nasensekret mittels Einlage von Nasenwatte sowie Gewinnung einer Blutprobe zur serologischen Analyse)
3. Riechscreening mittels Sniffin-Sticks zur Erfassung einer Riechstörung

Ergänzend zu den erforderlichen klinischen Untersuchungen VOR Beginn der Therapie sollen im Rahmen der Studie folgende Untersuchungen durchgeführt werden:

1. Regelmäßige HNO-ärztliche Kontrollen zur Beurteilung des Therapieerfolges/Erfassung von Nebenwirkungen und ggf. Therapieanpassung/-abbruch (3, 6, 9, 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn, bzw. jederzeit nach Bedarf)
2. Erfassung der Lebensqualität mittels Quality-of-life-Fragebögen (vor OP sowie 3, 6, 9, 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn)
3. Riechscreening zur Beurteilung der „veränderten Riechleistung“ unter Therapie (3, 6, 9, 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn)
4. Erneute Entnahme von Nasensekret/erneute Blutprobe zur Ermittlung der allergologisch-serologischen Parameter im Verlauf der Therapie. Das Einlegen von Nasenwatte in beide Nasenlöcher für ca. 20min ist nicht schmerzhaft und mit keinem Risiko verbunden (3, 6, 9, 12 und 24 Monate nach Therapiebeginn).
5. Lungenfunktionsprüfungen (vor OP sowie im Verlauf der Therapie) mit der Frage: Ist eine reduzierte Asthma-Medikation möglich?
6. Messung der mukoziliären Funktion der nasalen Schleimhautzellen sowie in-vitro-Kalzium-Messung: Hierzu ist die Entnahme von Bürstenabstrichen aus Ihrer Nase vor und während der Therapie vorgesehen. Der Eingriff verursacht keine Schmerzen. Es kann sein, dass es Ihnen in der Nase juckt, dass sie niesen müssen oder Ihnen für eine kurze Zeit Tränen in die Augen kommen. Die Entnahme dauert ca. 3-5 Minuten. Es entstehen für Sie keine zusätzlichen Risiken. Eine denkbare Komplikation wäre ein leichtes Nasenbluten. In unseren bisherigen Erfahrungen sind keine solchen Nasenblutungen aufgetreten.

7. Messung von nasalen und bronchialen Stickstoffmonoxid(NO)-Werten vor und während der Therapie.

***Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die Teilnahme an der Studie mit Erfassung der o.g. Parameter freiwillig ist. Es erfolgt keine finanzielle Ausgleichsentschädigung. Ein Abbruch ist jederzeit ohne Nennung von Gründen möglich.***

***Sollten Sie sich lediglich für die Therapie der adaptiven Desaktivierung und nicht für die Teilnahme an der o.g. Studie entscheiden, so werden auch Sie selbstverständlich regelmäßig im Rahmen unserer HNO-ärztlichen ASS-Sprechstunde betreut.***

**EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG ZUR ERFASSUNG UND VERLAUFSBEOBACHTUNG VON IN-VITRO PARAMENTERN, ATEMBIOMARKERN SOWIE DER LEBENSQUALITÄT:**

Über die geplante Studie wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit Frau/ Herrn Dr. .... ausführlich informiert. Dabei konnte ich alle mir wichtigen Fragen über die Durchführung, Risiken und mögliche Komplikationen der Studie. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und bestätige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit die Teilnahme an o.g. Studie. Ein Abbruch ist mir jederzeit ohne Nennung von Gründen möglich. Ich bin mit der Erfassung, Auswertung und Wiedergabe der persönlichen Daten unter Berücksichtigung des Datenschutzgesetzes auch mittels elektronischer Datenverarbeitung (EDV)

☐ einverstanden

☐ nicht einverstanden.

**Ärztliche Anmerkung zum Aufklärungsgespräch:**

---

---

---

---

---

Ort/Datum

Unterschrift der Patientin/des Patienten

Unterschrift der Ärztin/des Arztes

## 8 Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde an der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München erstellt.

Nach Abschluss der Dissertation möchte ich mich folgenden Personen danken, welche besonders zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben:

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. A. Berghaus, Direktor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit diese wissenschaftliche Arbeit durchzuführen.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. med. Mathias Kramer für die freundliche Vergabe des Dissertationsthemas, reges Interesse und stete Unterstützung bei besonderen Fragestellungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Miriam Havel für ihre hervorragende Betreuung, große fachliche Kompetenz, ständige Hilfsbereitschaft, ausgezeichnete Anleitung und Unterstützung bei den Untersuchungen sowie motivierende Gespräche. Mein Dank richtet sich auch an PD Dr. rer. nat. Dipl.-Biol. Rudolf Jörres und Frau Dr. med. Uta Ochmann sowie Dorothea De La Motte, Mitarbeiter der Abteilung für Arbeitsmedizin der LMU, welche die Durchführung der Untersuchungen ermöglicht haben und bei technischen und physikalischen Fragen allzeit kompetente Ansprechpartner waren.

Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Alexander Crispin, Mitarbeiter des Instituts für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München, für die Unterstützung in der statistischen Auswertung.

Zudem allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Ludwig-Maximilians-Universität im Klinikum Großhadern und Klinikum Innenstadt für die Hilfe in Organisation und Durchführung der Studie.

Herzlichen Dank an meine Familie, die mich in schwierigen Phasen der Dissertation stets unterstützt und ermutigt hat, im Besonderen danke ich auch Oliver Elsbergen, der das Gespür für den richtigen Zeitpunkt für Ansporn und Ablenkung hatte.

## Eidesstattliche Versicherung

**Ertl, Lena**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Outcome bei Patienten mit Analgetika-Intoleranz unter postoperativer Therapie mit adaptiver Desaktivierung**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

**Nürnberg, 24.07.2018**

---

Ort, Datum

**Lena Ertl**

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand